

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2001-525794
(P2001-525794A)

(43) 公表日 平成13年12月11日 (2001. 12. 11)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 0 7 D 239/42		C 0 7 D 239/42	Z
A 6 1 K 31/505		A 6 1 K 31/505	
31/506		31/506	
31/538		31/538	
31/55		31/55	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 124 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平9-541482
(86) (22) 出願日 平成9年5月14日 (1997. 5. 14)
(85) 翻訳文提出日 平成10年11月19日 (1998. 11. 19)
(86) 国際出願番号 P C T / E P 9 7 / 0 2 4 5 4
(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 4 4 3 2 6
(87) 国際公開日 平成9年11月27日 (1997. 11. 27)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 1 8 , 2 1 8
(32) 優先日 平成8年5月23日 (1996. 5. 23)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 4 0 , 3 7 7
(32) 優先日 平成9年3月10日 (1997. 3. 10)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
スイス・シーエイチ-4070パーゼル・グレ
ンツアーヘルストラッセ124
(72) 発明者 バーガー, ヤコブ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94022,
ロス・アルトス・ヒルズ, ドーン・レーン
12135
(72) 発明者 フリッピン, リー・アレン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94062,
ウッドサイド, スカイライン・ブールバー
ド 17659
(74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外3名)

最終頁に続く

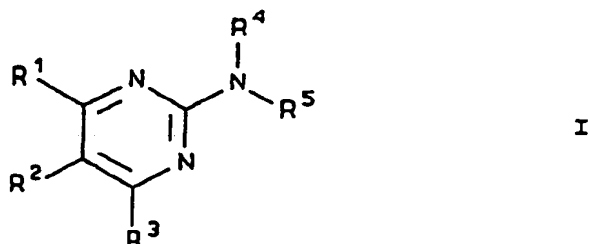
(54) 【発明の名称】 アリールピリミジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、ピリミジン誘導体、並びに製薬学的に許容し得るその塩及びN-オキシド（それらは、有用な薬理学的特性、特に選択的5HT_{2A}-拮抗剤としての用途を示す）、それらの製造、それらを含む薬理学的配合物、及び種々の病気、特に片頭痛の治療での用途に関する。本発明は、また配合物及び治療の方法にも向けられている。

【特許請求の範囲】

1. 式 (I)



(式中、

R^1 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、アルケニル、低級チオアルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル低級アルキル、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、又は $-O(CH_2)_nR^9$ （ここで、 n は、1、2、又は3であり； R^6 及び R^7 は、水素又は低級アルキルであり； R^8 は、水素又は低級アルキルであり；そして R^9 は、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルケニル、又は低級アルコキシである）であり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、又は低級フルオロアルキルであり；

R^3 は、場合により置換されたアリールであり；

R^4 は、水素、低級アルキル、場合により置換されたフェニル低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、アシル、 $-(CH_2)_mNR^6R^7$ 、又は $-SO_2R^{10}$ （ここで、 m は、1～6の整数であり； R^6 及び R^7 は、水素又は低級アルキルであり；そして R^{10} は、低級アルキルである）であり；そして

R^5 は、水素又は低級アルキルであるが；但し、

R^3 が、ナフチル、ピリジル、チエニル、インドール-1-イル、2, 3-ジヒドロインドール-1-イル、又はフラニルであり、そして R^2 、 R^4 及び R^5 が、すべて水素であるときには、 R^1 は、メチルではなく；

R^3 が、フェニル又はナフチルであるときには、 R^1 は、 $-NR^6R^7$ ではなく；

R^3 が、ナフチルであるときには、 R^1 は、フェニルではなく；そして

R^3 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルであるときには、 R^4 及び

R⁵は、水素である)で示される化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

2. R⁴及びR⁵が、水素又は低級アルキルである、請求項1記載の化合物。

3. R¹が、低級アルキル、フルオロアルキル、又はヒドロキシアルキルであり、そしてR³が、場合により置換された1-ナフチルである、請求項2記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

4. R¹が、メチルであり、R²、R⁴、及びR⁵が、水素であり、そしてR³が、2-メチルナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(2-メチルナフター-1-イル)-6-メチルピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

5. R¹が、イソプロピルであり、R²、R⁴、及びR⁵が、水素であり、そしてR³が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

6. N-オキシドが、1-位にある、すなわち2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-1-N-オキシドである、請求項5記載の化合物。

7. R¹が、1-フルオロ-1-メチルエチルであり、R²、R⁴、及びR⁵が、水素であり、そしてR³が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-ピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

8. R¹が、1-ヒドロキシ-1-メチルエチルであり、R²、R⁴、及びR⁵が、水素であり、そしてR³が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-ピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

9. R¹が、1-フルオロ-1-メチルエチルであり、R²、R⁴、及びR⁵が、水素であり、そしてR³が、4, 6-ジフルオロナフター-1-イルである、すな

わち 2-アミノ-4-(4, 6-ジフルオロナフター-1-イル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-ピリミジンである、請求項 3 記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくは N-オキシド。

10. R^1 が、イソプロピルであり、 R^2 、及び R^4 が、水素であり、 R^5 が、メチルであり、そして R^3 が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち 2-メチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンである、請求項 3 記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくは N-オキシド。

11. R^1 が、2-メチルプロピルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち 2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-メチルプロピル)-ピリミジンである、請求項 3 記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくは N-オキシド。

12. R^1 が、tert-ブチルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち 2-アミノ-6-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-ピリミジンである、請求項 3 記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくは N-オキシド。

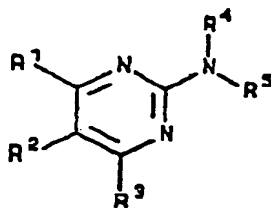
13. R^1 が、低級アルキルであり、そして R^3 が、場合により置換されたインドールである、請求項 2 記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくは N-オキシド。

14. R^1 が、メチルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、インドール-4-イルである、すなわち 2-アミノ-4-(1H-インドール-4-イル)-6-メチルピリミジンである、請求項 13 記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくは N-オキシド。

15. 製薬学的に許容し得る非-毒性担体の 1 種以上との混合物中に、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物の治療的有効量を含む製薬学的配合物。

16. 式 (I) :

(5)



(式中、

R^1 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、アルケニル、低級チオアルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル低級アルキル、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、又は $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^9$ （ここで、 n は、1、2、又は3であり； R^6 及び R^7 は、水素又は低級アルキルであり； R^8 は、水素又は低級アルキルであり；そして R^9 は、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルケニル、又は低級アルコキシである）であり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、又は低級フルオロアルキルであり；

R^3 は、場合により置換されたアリールであり；

R^4 は、水素、低級アルキル、場合により置換されたフェニル低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、アシル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^6\text{R}^7$ 、又は $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ （ここで、 m は、1～6の整数であり；そして

R^{10} は、低級アルキルである）であり；そして

R^5 は、水素又は低級アルキルであるが；但し、

R^3 が、ナフチル、ピリジル、チエニル、インドール-1-イル、2, 3-ジヒドロインドール-1-イル、又はフラニルであり、そして R^2 、 R^4 及び R^5 が、すべて水素であるときには、 R^1 は、メチルではなく；

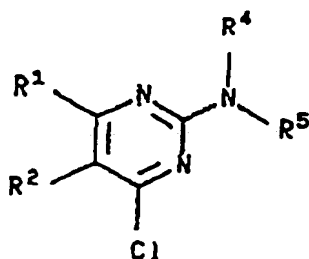
R^3 が、フェニル又はナフチルであるときには、 R^1 は、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ではなく；

R^3 が、ナフチルであるときには、 R^1 は、フェニルではなく；そして

R^3 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルであるときには、 R^4 及び R^5 は、水素である）で示される化合物、並びに製薬学的に許容し得るその塩及びN-オキシドを製造する方法であって、

(6)

(a) 式 (4) :

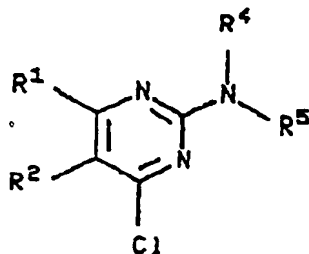


(式中、

R^1 及び R^2 は、式 (1) と同義であり、そして

R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルである) の化合物を、式 (5)、すなわち $R^3B(OH)_2$ (ここで、 R^3 は、式 (1) と同義である) のホウ酸誘導体と反応させて、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、定義され、そして R^4 及び R^5 が、水素又は低級アルキルである式 (1) の化合物を形成させるか、又は

(b) 式 (4) :



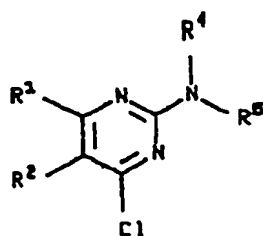
(式中、

R^1 及び R^2 は、式 (1) と同義であり、そして

R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルである) の化合物を、式 (5)、すなわち $R^3B(OC_2H_5)_2$ (ここで、 R^3 は、式 (1) と同義である) のホウ素複合体と反応させて、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、定義され、そして R^4 及び R^5 が、水素又は低級アルキルである式 (1) の化合物を形成させるか、又は

(c) 式 (4) :

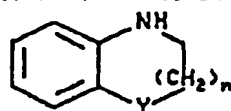
(7)



(式中、

R¹及びR²は、式(1)と同義であり、そして

R⁴及びR⁵は、水素又は低級アルキルである)の化合物を、式(8)：

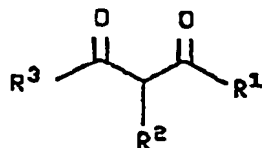


(式中、

Yは、CH₂、O、S、又はNHであり、そして

nは、0、1、又は2である)の化合物と反応させて、R¹及びR²が、定義され、R³が、ピリミジン核への結合点としてNを含む二環式系であり、そしてR⁴及びR⁵が、水素又は低級アルキルである式(1)の化合物を形成させるか、又は

(d) 式(11)：

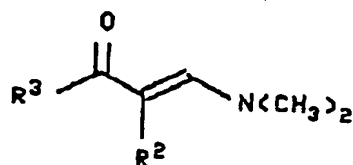


(式中、

R¹、R²及びR³は、定義されている)の化合物を、式(2)、すなわちNH₂C(:NH)NR⁴R⁵(ここで、R⁴及びR⁵は、式(1)と同義である)の化合物と反応させて、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵が、定義されている式(1)の化合物を形成させるか、又は

(e) 式(13)：

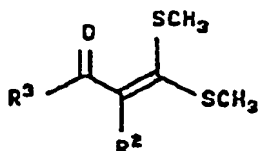
(8)



(式中、

R^2 及び R^3 は、式(1)と同義である)の化合物を、式(2)、すなわち $NH_2C(:NH)NR^4R^5$ (ここで、 R^4 及び R^5 は、式(1)と同義である)の化合物と反応させて、 R^1 が、水素であり、そして R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が、定義されている式(1)の化合物を形成させるか、又は

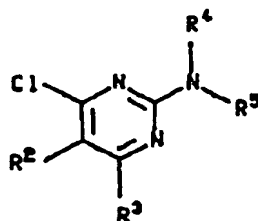
(f) 式(19) :



(式中、

R^2 及び R^3 は、式(1)と同義である)の化合物を、式(2)、すなわち $NH_2C(:NH)NR^4R^5$ の化合物と反応させて、 R^1 が、 SCH_3 であり、そして R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が、定義されている式(1)の化合物を形成させるか、又は

(g) R^1 が、クロロである式(1) :



(式中、

R^2 及び R^3 は、式(1)と同義であり、そして

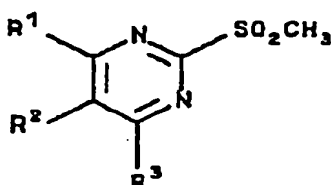
R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルである)の化合物を、

i) 還元剤と反応させて、 R^1 が、水素であり、 R^2 及び R^3 が、定義されており

、そして R^4 及び R^5 が、水素又は低級アルキルである式(Ⅰ)の化合物を得るか、又は

ii) 式 HNR^6R^7 (ここで、 R^6 及び R^7 は、式(Ⅰ)と同義である)の第二級アミンと反応させて、 R^1 が、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ であり、 R^2 及び R^3 が、定義されており、そして R^4 及び R^5 が、水素又は低級アルキルである式(Ⅰ)の化合物を形成させるか、又は

(h) 下記式：



(式中、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、式(Ⅰ)と同義である)の化合物を、式 HNR^4R^5 (ここで、 R^4 及び R^5 は、式(Ⅰ)と同義である)の第二級アミンと反応させて、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が、定義されている式(Ⅰ)の化合物を形成させるか、又は

(i) R^1 が、アルキルである式(Ⅰ)の化合物のN-オキシドを、カルボン酸無水物と反応させて、 R^1 が、ヒドロキシアルキル又はアルケニルである式(Ⅰ)の化合物を得、そして場合により、続いて

(j) 式(Ⅰ)の化合物を酸化剤と反応させて、式(Ⅰ)の化合物のN-オキシドを得るか、若しくは

(k) 式(Ⅰ)の化合物を強酸と反応させて、式(Ⅰ)の化合物の製薬学的に許容し得る塩を得ることを特徴とする方法。

17. 請求項16の方法により製造された、請求項1～14のいずれか1項記載の化合物。

18. 治療剤としての、請求項1～14のいずれか1項記載の化合物。

19. 一般不安症、恐慌症及び妄想的強迫症、アルコール症、うつ病、片頭痛、高血圧、睡眠障害、神経性食欲不振並びに持続勃起症の群から選択される病気状

態の治療薬の製造のための、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項記載の化合物の用途

。

2 0. 前文に記載した発明。

2 1. 5 H T_{2B}拮抗剤での治療により軽減される病気状態を有する哺乳類を治

療する方法であって、

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項記載化合物の治療的有効量を、その必要により
哺乳類へ投与することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

アリールピリミジン誘導体

本発明は、アリールピリミジン誘導体、及び製薬学的に許容しうるその塩及びそのN-オキシド（それらは選択的5-HT_{2B}-拮抗剤としての有用性を含む、有用な製薬学的特性を示している）に関する。本発明は、またその製剤及び病気の治療のためのそれらの用途にも向けられている。

セレトニン、すなわち混合及び複合の製薬学的特性を有する神経伝達物質は、1948年に初めて発見され、その結果重要な研究の主題になっている。また、5-ヒドロキシトリプタミンとも言われるセレトニンは、分離している5-HTレセプターで中枢的及び末梢的の両方で働く。現在では、セレトニンレセプターの14個のサブタイプが、認識され、7つのファミリー、5-HT₁から5-HT₇で記述されている。5-HT₂ファミリー中、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}及び5-HT_{2C}サブタイプの存在が知られている。これらのサブタイプは、一連の同族体を占め、リガンドの広い範囲のためのそれらの特異性での同一性を示している。5-HTレセプターの命名法及び分類法は、最近、Martin and Humphrey, *Neuropharm.*, 33, 261-273 (1994) and Hoyer et al., *Pharm. Rev.*, 46, 157-203 (1994) and Hoyer et al., *Pharm. Rev.*, 46, 157-203 (1994)に概説されている。

初め5-HT_{2F}又はセレトニン様レセプターと呼ばれた5-HT_{2B}レセプターは、ラットの単離された胃底部で最初に特徴づけられた[Clineschmidt et al. (1985), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 235, 696-708; Cohen and Wittenauer, (1987), *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 10, 176-181]。

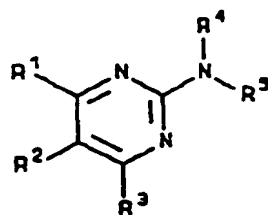
初め5-HT_{1C}サブタイプと特徴づけられ[Pazos et al. (1984), *Eur. J. Pharmacol.*, 106, 539-546]、次いで5-HT₂レセプターファミリーに属すると認識された[Pritchett et al. (1988), *EMBO J.*, 7, 4135-4140] 5-HT_{2C}レセプターは、ヒトの脳中に広く分布している[Pazos et al. (1987), *Neuroscience*, 21, 97-122]。現在の証拠は、不安（例えば、一般不安症、恐慌症及び妄想的強迫症）、アルコール症、他の薬物乱用への嗜癖、うつ病、片頭痛、睡眠障害、摂食障害（例えば、神経性食欲不振）及び持続勃起症の治療での

5-HT_{2C}レセプター拮抗剤の治療的役割を、強く支持している [Kennett (1993), *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 2, 317-362]。5-HT_{2C}及び5-HT_{2B}レセプターでのリガンド相互作用の薬理学における同一性のために、5-HT_{2C}レセプター拮抗剤のために提案されている治療目標は、また5-HT_{2B}レセプター拮抗剤のための目標でもある。特に、二三の臨床的観察は、片頭痛の予防での5-HT_{2B}レセプター拮抗剤の治療的役割、そこでは5-HTの血漿への移行が、片頭痛の促進要因であるかも知れないことを示唆している。更に、非選択的5-HT_{2B}レセプター作用剤は、感受性のヒトで片頭痛発作を引き起こし、そして非選択的5-HT_{2B}レセプター拮抗剤は、片頭痛の発症の予防に効果的である [Kalkman (1994), *Life Sciences*, 54, 641-644]。

したがって、選択的5-HT_{2B}レセプター拮抗剤は、効能、攻撃の速さ及び副作用のないことなどの積み重ねにより、明確な治療的利点を提供するだろうことは明瞭である。更に、そのような薬剤は、高血圧の治療に有用であることが期待される [Watts et al., *J. pharm. Exp. Ther.*, 277, 1056-1059 (1995)]。

数多くのアリール置換ピリミジン化合物は、化学及び特許文献に例示されている。例えば、Budesinsky et al., *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, 26, 2865-2870 (1961) は、抗菌剤化合物の製造に有用な中間体として、2-アミノ-6-メチル-4-(ナフタ-1-イル)-ピリミジンを開示している。他のピリミジン誘導体は、Mariella et al., *J. Org. Chem.*, 25, 647-648 (1960); Zagulyaeva et al., *Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk*, 4, 27-31 (1990); Essawy et al., *Egypt. J. Chem.*, 37(4), 423-31 (1994); U. S. Patents Nos. 4,543,248, 4,619,933, 4,665,077, 5,002,951, 5,147,876 and 5,223,505, and European Patent Publication No. [EP]459830に記載されている。

本発明の一つの特徴は、式 (I)



I

(式中、

R^1 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、アルケニル、低級チオアルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル低級アルキル、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、又は $-O(CH_2)_nR^9$ （ここで、 n は、1、2、又は3であり； R^6 及び R^7 は、独立して、水素又は低級アルキルであり； R^8 は、水素又は低級アルキルであり；そして R^9 は、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシである）であり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、又は低級フルオロアルキルであり；

R^3 は、場合により置換されたアリールであり；

R^4 は、水素、低級アルキル、場合により置換されたフェニル低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、アシル、 $-(CH_2)_mNR^6R^7$ 、又は $-SO_2R^{10}$ （ここで、 m は、1～6の整数であり；そして R^{10} は、低級アルキルである）であり；そして

R^5 は、水素又は低級アルキルであるが；但し、

R^3 が、ナフチル、ピリジル、チエニル、インドール-1-イル、2、3-ジヒドロインドール-1-イル、又はフラニルであり、そして R^2 、 R^4 及び R^5 が、すべて水素であるときには、 R^1 は、メチルではなく；

R^3 が、フェニル又はナフチルであるときには、 R^1 は、 $-NR^6R^7$ ではなく；

R^3 が、ナフチルであるときには、 R^1 は、フェニルではなく；そして

R^3 が、1，2，3，4-テトラヒドロキノリニルであるときには、 R^4 及び R^5 は、水素である）で表される化合物、並びに製薬学的に許容し得るその塩及びN-オキシドに関する。

別の特徴において、本発明は、製薬学的に許容し得る非一毒性担体の1種以上の混合物中に、式(1)の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシドの治療的有效量を含む製薬学的配合物に関する。

更に別の特徴において、本発明は、5HT_{2B}拮抗剤での治療により軽減される病気状態を有する哺乳類を治療する方法であって、式(1)の化合物の治療的

有効量を、その必要により哺乳類へ投与方法に関する。

5HT_{2B}拮抗剤での治療により軽減される病気状態の治療のための、式(1)の化合物、製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシドの用途は、本発明の更なる目的である。

以下の定義は、本発明の記載を通して用いられる：

「アルキル」は、1～12個の炭素原子を含む分岐又は非分岐の飽和炭化水素鎖、例えばメチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-オクチル、n-ドデシルなどを意味する。

「アルケニル」は、1～12個の炭素原子の不飽和一価炭化水素基を意味する。この用語は、ビニル、プロパー2-エニル、ペンター3-エニル、ヘキサ-5-エニル、オクター2-エニルなどのような基により更に例示される。

「シクロアルキル」は、不飽和を含まず、3～8個の炭素原子を含む炭素環基、例えばシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロブチル、3-エチルシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを意味する。

「低級アルキル」は、別に断らない限り、1～6個の炭素原子を含む分岐又は非分岐の飽和炭化水素鎖、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ブチル、n-ヘキシルなどを意味する。

「低級アルケニル」は、1～6個の炭素原子の不飽和1価炭化水素基を意味する。この用語は、ビニル、プロパー2-エニル、ペンター3-エニル、及びヘキサ-5-エニルのような基により更に例示される。

ここで定義されている「シクロアルキル低級アルキル」は、上に定義されている低級アルキル基に結合している、上に定義されたシクロアルキル、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチルなどを意味する。

「フェニル低級アルキル」は、上に定義されたように、低級アルキル基に結合したフェニル、例えばフェニルメチル（ベンジル）、フェニルエチル、フェニルプロピルなどを意味する。

「フルオロアルキル」は、上に定義されたように、いずれかの位置に1～5個のフッ素原子により置換されているアルキル、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1, 1, 1-トリフルオロ-n-プロピル、1-フルオロ-n-ブチル、1, 2-ジフルオロ-3-メチルペンタン、1-フルオロオクタンなどを意味する。

「低級フルオロアルキル」は、上に定義されたように、いずれかの位置に1～5個のフッ素原子により置換されている低級アルキル、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1, 1, 1-トリフルオロ-n-プロピル、1-フルオロ-n-ブチル、1, 2-ジフルオロ-3-メチルペンタンなどを意味する。

「アシル」は、 $-C(O)-R'$ （ここで、 R' は、ここで定義されているように、低級アルキルである）を意味する。

「低級アルコキシ」は、 $-O-R'$ （ここで、 R' は、ここで定義されているように、低級アルキルである）を意味する。同様に、「低級チオアルコキシ」は、 $-S-R'$ を意味する。

「ヒドロキシアルキル」は、上に定義されたように、1, 2, 又は3個のヒドロキシ基により置換されているアルキル基、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1, 2-ジヒドロキシエチル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-ヒドロキシイソプロピル、1, 2-ジヒドロキシイソプロピル、1-ヒドロキシブチル、1, 3-ジヒドロキシブチルなどを意味する。同様に、「ヒドロキシ低級アルキル」は、上に定義されたように、1, 2, 又は3個のヒドロキシ基により置換されている低級アルキル基を意味する。

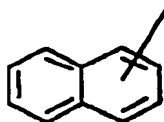
「ハロ」は、別に指示しない限り、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードを意味する。

「場合による」又は「場合により」は、結果として記載された出来事又は状況が起るか、又は起らないかも知れないことを意味し、その記載は、該出来事又は状況が起こる例と、それが起こらない例を含む。例えば、「場合により置換されたフェニル」又は「場合により置換されたアリール」は、フェニル又はアリールが、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、低級フルオロアルキ

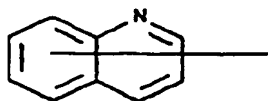
ル及びハロからなる群から選択される置換基で置換されていることもでき、又は

置換されていないこともできることを意味し、非置換フェニル及び非置換アリール、並びにモノ、ジ若しくはトリ置換されているすべての可能な異性体のフェニル及びアリール基を含む。

ここで用いられている用語「アリール」は、単環式芳香族環、又は現実になくとも一つの環が芳香族である、9～14員の二環又は三環系を意味し、炭素環、及び窒素、酸素及び硫黄から選択される1個又は2個の複素原子を含む複素環を含む。アリール基の例は、限定されないが、フェニル、チオフェン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、キノリン、イソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、インドール、2, 3-ジヒドロインドール、1H-ベンゾ [b] アゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン、2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、1H, 3H-ベンゾ [d e] イソクロメン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-オキサ-9-ベンゾシクロヘプタン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキサンなどを含む。より特定のには、用語アリールは、下記式：

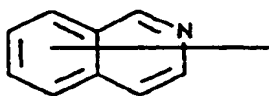


例えば、ナフター1-イル及びナフター2-イル、及びそれらの誘導体：

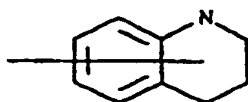


例えば、キノリン-2-イル、キノリン-4-イル、キノリン-8-イルなど、及びそれらの誘導体；

(17)

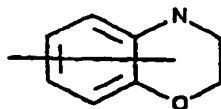


例えばイソキノリン-1-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-8-イルなど、及びそれらの誘導体；

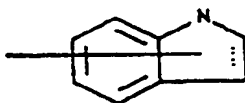


例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-

テトラヒドロキノリン-5-イル、及びそれらの誘導体；

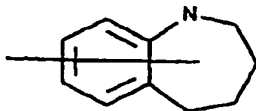


例えば、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-1-イル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-5-イル、及びそれらの誘導体；



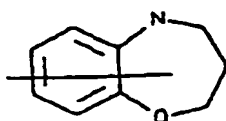
(式中、点線は、場合による二重結合を表わす)

例えば、インドール-1-イル、1H-インドール-4-イル、2, 3-ジヒドロインドール-1-イル、及びそれらの誘導体；

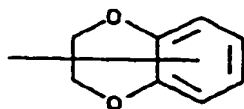


例えば、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン、及びそれらの誘導体；

(18)



例えば、7, 8-ジヒドロ-6H-5-オキサー-9-アザ-ベンゾシクロヘプテン-9-イル、7, 8-ジヒドロ-6H-5-オキサー-9-アザ-ベンゾシクロヘプテン-4-イル、及びそれらの誘導体；



例えば、ベンゾ-1, 4-ジオキサン、及びそれらの誘導体。

用語「不活性有機溶媒」又は「不活性溶媒」は、[例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム（「CHCl₃」）、メチレンクロリド（又はジクロロメタン又は「CH₂Cl₂」）、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパ

ノール、tert-ブタノール、ジオキサン、ピリジンなどを含み]、ここで関連して記載されている反応条件下で不活性な溶媒を意味する。特定されない限り、本発明の反応で用いられる溶媒は、不活性溶媒である。

「製薬学的に許容し得る酸付加塩」は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サルチル酸などのような有機酸で形成される、遊離塩基の生物学的効果及び特性を保持し、一方生物学的に望ましくないものではないそれらの塩を意味する。

「N-オキシド」は、ピリミジン窒素原子の一つで形成された安定なアミノオキシドを意味する。

ここで用いられている用語「治療」は、哺乳類、特にヒトの病気のいかなる治療をも包含し、

(i) 病気に懸かりやすいが、まだ病気であると診断されていない問題から見出される病気を予防すること；

(ii) その病気を阻止、すなわちその進行を抑制すること；又は

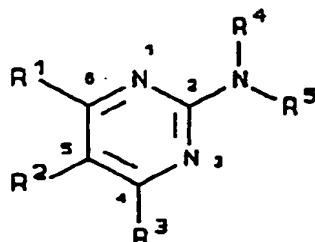
(iii) 病気の苦痛を軽減、すなわち病気の退化をもたらすこと、を含む。

用語「治療的有効量」は、そのような治療の必要により、哺乳類へ投与したとき、上に定義したように、治療に効果をもたらすに十分である式(1)の化合物の量を意味する。治療的有効量は、治療している問題及び病気、苦痛の大きさ、及び投与の方法により変わり、当業者により慣例的に決定することができる。

ここで用いられている用語「5HT_{2B}拮抗剤での治療により軽減される病気」は、一般に5HT_{2B}レセプターに対して親和性を有する化合物で有効的に治療されるべきであると当技術で一般的に考えられているすべての病気状態、及び我々の発明の特定の化合物、すなわち式(1)の化合物により有効的に治療されることが見出されているそれらの病気状態を包含することを意図している。そのような病気状態は、限定するものではないが、不安(例えば、一般不安症、恐慌症及び妄想的強迫症)、アルコール症、片頭痛、高血圧、睡眠障害、摂食障害(例

えば、神経性食欲不振)及び持続勃起症を含む。

下に例示されている式(1)の化合物は、指示した番号システムを用いて名づけられるだろう。



R¹がイソプロピルであり、R²、R⁴及びR⁵が水素であり、そしてR³が1-ナフチルである式(1)の化合物が、名づけられている。

2-アミノ-6-イソプロピル-4-(ナフター-1-イル)-ピリミジン。

R^1 がイソプロピルであり、 R^2 、 R^4 及び R^5 が水素であり、そして R^3 が1H-インドール-4-イルである式(1)の化合物が、名づけられている。

2-アミノ-4-(1H-インドール-4-イル)-6-イソプロピルピリミジン。

R^1 がメチルであり、 R^2 及び R^4 が水素であり、 R^5 がメチルであり、そして R^3 が1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イルである式(1)の化合物が、名づけられている。

6-メチル-2-(メチルアミノ)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)-ピリミジン。

R^1 がクロロであり、 R^2 がメチルであり、 R^4 及び R^5 が水素であり、そして R^3 が4-メトキシフェニルである式(1)の化合物のN-オキシドが、名づけられている。

2-アミノ-6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチルピリミジン-N-オキシド。

本発明の化合物のファミリーのうち、一つの好適な範疇は、 R^4 及び R^5 が水素又は低級アルキルである式(1)の化合物である。この範疇で、好適なグループは、 R^1 が低級アルキル、フルオロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、そして R^3 が場合により置換されているアリール、特に R^3 が場合により置換さ

れている1-ナフチル又はインドール-4-イルである化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシドを含む。

特に好適な化合物は、

2-アミノ-4-(2-メチルナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-1-N-オキシド；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-メチルプロピル)-ピリミジン；

2-アミノ-6-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-
-ピリミジン；

2-アミノ-4-(2-メチルナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン；

2-アミノ-4-(1H-インドール-4-イル)-6-メチルピリミジン；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-フルオロー
1-メチルエチル)-ピリミジン；及び

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-ヒドロキシ
-1-メチルエチル)-ピリミジン；

2-アミノ-4-(4, 6-ジフルオロナフター-1-イル)-6-(1-フル
オロー-1-メチルエチル)-ピリミジン；

2-メチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピ
ルピリミジン；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-メチルプロ
ピル)-ピリミジンである。

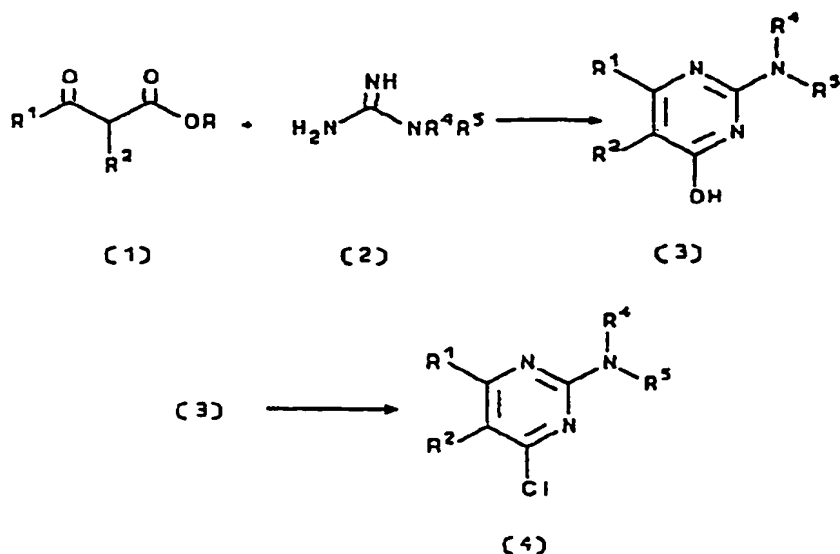
本発明の化合物の更に好適なグループは、 R^4 及び R^5 が水素又は低級アルキル
であり、 R^1 が低級アルキルであり、そして R^3 が場合により置換されたインドー
ルである化合物、すなわち2-アミノ-4-(1H-インドール-4-イル)-
6-メチルピリミジン、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド
である。

以下の方法は、式(1)の化合物の製造のために用いることができる：

一つのそのような方法は、式(4)の中間体から始まり、その製造は、下の反
応スキームIに示されている。

反応スキームI

(22)



(式中、Rは、低級アルキルであり、R¹及びR²は、式(1)と同義であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は低級アルキルである)

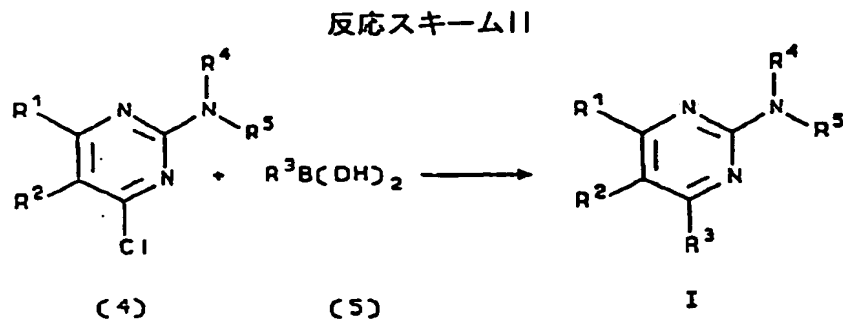
式(1)の出発ケトエステルは、商業的に、例えばAldrich Chemical Co., Inc. から得ることができるか、又は当業者によく知られた方法で製造することができる。式(2)の化合物は、商業的に、入手し得るか、又は当業者によく知られた方法で製造することができる。

式(3)の化合物を製造するために、式(1)のケトエステルは、過剰の式(2)のグアニジン誘導体とプロトン性溶媒、好適にはエタノール中で、約6～24時間、好適には約16時間処理される。式(3)の生成物、2-アミノ-4-ヒドロキシピリミジン誘導体は、通常の方法で単離され、次いで好適には更なる精製なしに次の工程で反応される。

式(3)の2-アミノ-4-ヒドロキシピリミジン誘導体は、式(3)の化合物をクロル化剤、好適にはホスホラスオキシクロリドと、好適には溶媒の存在下で反応させることにより相当する4-クロロ化合物へ転換される。反応は、還流

温度で、約30分～8時間、好適には2時間実施される。式(4)の生成物、2-アミノ-4-クロロピリミジン誘導体は、通常の方法で単離され、次いで更なる反応の前に、好適には再結晶される。

式(4)の化合物の式(1)の化合物への変換の一つの方法は、反応スキーム2で下に示されている。



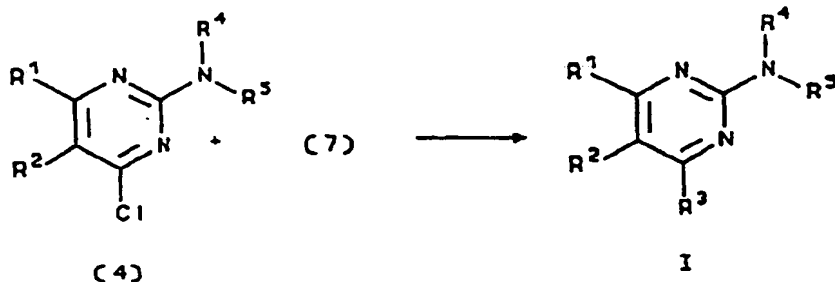
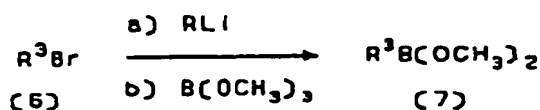
(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、式(1)と同義であり、そして R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルである)

式(4)の2-アミノ-4-クロロピリミジン誘導体は、式(5)のホウ酸誘導体と、パラジウム触媒、好適にはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン、及び無機塩基、好適には炭酸ナトリウムを含む水性溶媒、好適にはエタノール、水及びジメトキシエタンの混合物中で反応させる。反応は、還流温度、好適には約80～90℃で、約5～30時間、好適には約14時間好適に実施される。式(1)の生成物は、通常の方法で単離され、好適には再結晶により精製される。

式(4)の化合物の式(1)の化合物への変換の別の方法は、反応スキームIIIとして下に示されている。

反応スキームIII

(24)



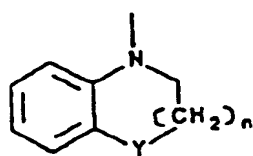
(式中、Rは、低級アルキルであり、R¹、R²及びR³は、式(1)と同義であり、そしてR⁴及びR⁵は、水素又は低級アルキルである)

式(6)のプロモアリール誘導体は、強塩基、例えば低級アルキルリチウム、好適にはn-ブチルと反応させる。反応は、エーテル様溶媒(例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン又はテトラヒドロフラン、好適にはテトラヒドロフラン)中、約-50~-150℃、好適には約-95℃で実施し、その後、トリアルコキシボラン、好適にはトリメトキシボランの約1当量を加え、混合物を室温まで温まるにまかせた。式(7)の化合物、ジメトキシボラン複合体を、溶媒を除去して単離し、更なる精製をせずに次の工程で用いた。

式(4)の2-アミノ-4-クロロピリミジン誘導体は、上で得られた式(7)のホウ素複合体と、パラジウム触媒、好適にはパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン及び水性無機塩基、好適には炭酸ナトリウム/水を含む不活性溶媒、好適には芳香族溶媒、最も好適にはトルエン中で反応させる。反応は、溶媒の還流温度、好適には約80~90℃で、約10分~10時間、好適には約1時間、好適に実施される。式(1)の生成物は、単離され、通常の方法により精製、好適にはクロマトグラフィにより精製される。

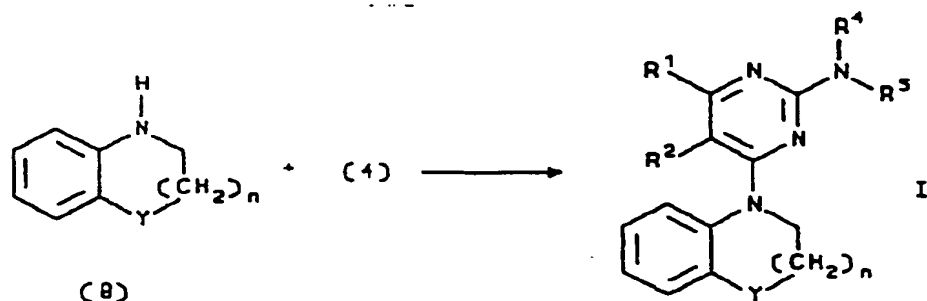
別の方法は、式(4)の化合物を、R³がピリミジン核への結合点としてNを含む二環システムである、すなわちR³が下記式：

(25)



(式中、 n は、0、1又は2であり、 Y は、 CH_2 、 O 、 S 又は NH であり、そして環は、場合により上で定義されているように置換されている)の基である式(1)の化合物へ変換することにより入手し得る。この方法は、反応スキームIVで、下に示されている。

反応スキームIV



(式中、 n は、0、1又は2であり、 Y は、 CH_2 、 O 、 S 又は NH であり、そして R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 は、式(1)と同義である)

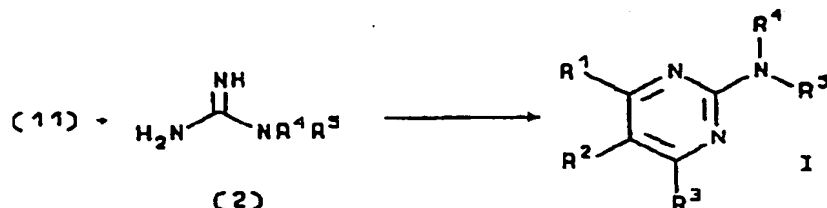
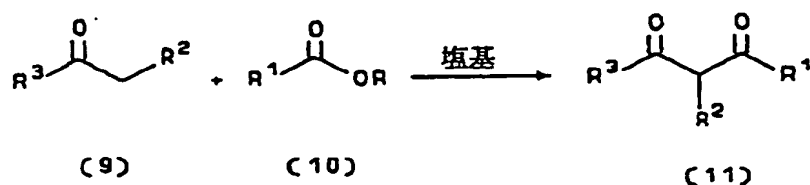
式(4)の2-アミノ-4-クロロピリミジンは、式(8)の化合物と、溶媒として水と強酸、好適には硫酸の混合物中で反応させる。反応は、約 100°C の温度で、約20分~10時間、好適には約2時間、好適に反応させる。式(1)の生成物は、通常的手段で単離され、次いで好適には再結晶により精製される。

別の方法として、式(4)と(8)の化合物を極性溶媒、好適にはジメチルホルムアミド中で一緒に反応させる。反応は、好適には、約 $70\sim 90^\circ\text{C}$ の温度で、約12~72時間、好適には約24時間実施される。式(1)の生成物は、通常的手段で単離され、次いで好適にはクロマトグラフィにより精製される。

式(1)の化合物は、反応スキームVで下に示されているように、式(9)のアシルアリアル誘導体から出発して製造することもできる。

反応スキームV

(26)



(式中、Rは、低級アルキルであり、R⁴及びR⁵は、水素又は低級アルキルであり、そしてR¹、R²及びR³は、式(I)と同義である)

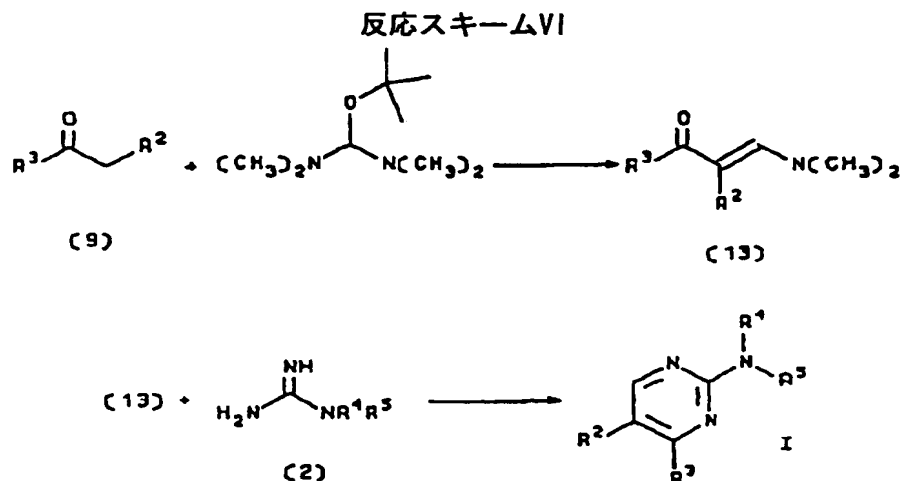
式(9)のアシルアリール誘導体は、商業的に、例えばAldrich Chemical Co., Inc., から得ることができるか、又は当技術で知られた方法、例えばフリーデルクラフト反応により製造することができる。一般に、式R³Hのアシル誘導体は、カルボン酸誘導体、好適には酢酸無水物と、ルイス酸、例えば塩化アルミニウムの存在下に反応させる。反応は、約-20~20℃の温度、好適には0℃で約5分~3時間、好適には20分間実施される。式(9)のアシルアリール誘導体生成物は、通常的手段で単離され、次いで好適にはクロマトグラフィにより精製される。

式(9)のアシルアリール誘導体は、式(10)のエステルの大過剰と、強塩基、好適には水酸化ナトリウムの存在下に反応させる。反応は、好適には、約80℃の温度で、式(9)の化合物が消費されるまで実施される。式(11)のジオンは、通常の方法で単離され、次いでクロマトグラフィにより精製される。

式(I)の化合物の製造

式(11)のジオンは、式(2)の化合物と、好適には溶媒の不存在下に反応させる。反応は、約100~180℃の温度、好適には約150℃で、約1~10時間、好適には約5時間実施される。式(I)の生成物は、通常的手段により単離され、好適にはクロマトグラフィにより精製される。

式(9)のアシルアリール誘導体から、 R^1 が水素である式(1)の化合物の別の製造方法は、反応スキームVIで下に示されている。



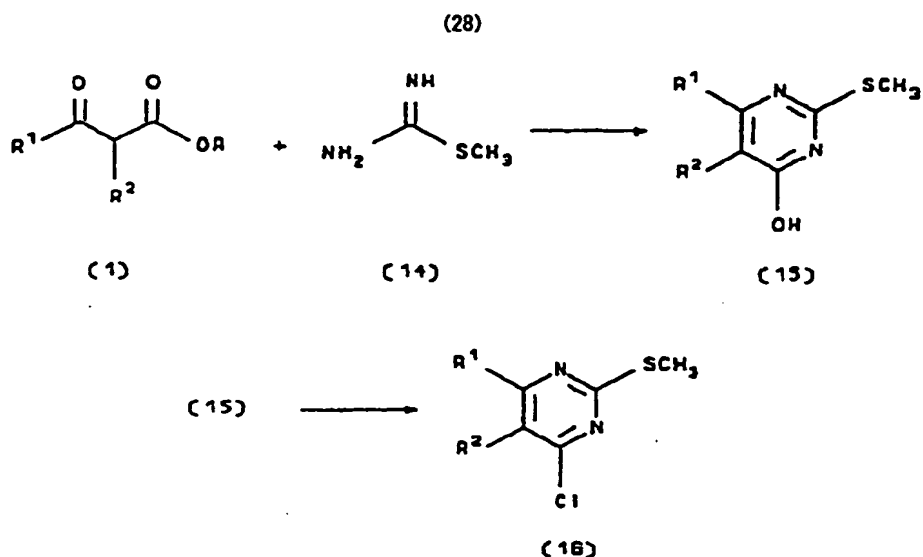
(式中、 R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルであり、そして R^2 及び R^3 は、式(1)と同義である)

式(9)のアシルアリール誘導体は、tert-ブチルオキシビス(ジメチルアミノ)メタン(Bredereck's reagent)と、プロトン性溶媒、好適にはエタノール中で反応させる。反応は、約80℃の温度で、約12時間～5日間、好適には約2日間実施される。式(13)の化合物は、通常の方法で単離され、好適には更なる精製なしに次の反応で用いられる。

式(13)のエノンは、式(2)の化合物と、好適には溶媒の不存在下に反応させる。反応は、約100～180℃の温度、好適には約120℃で、約5～24時間、好適には約14時間実施される。式(1)の生成物は、通常的手段により単離され、好適には再結晶により精製される。

式(1)の化合物の別の製造法は、式(16)の中間体からであり、その方法は、スキームVIIとして下に示されている。

反応スキームVII



(式中、Rは、低級アルキルであり、そしてR¹及びR²は、式(1)と同義である)

式(1)の出発ケトンは、商業的に、例えばAldrich Chemical Co., Inc., から得られるか、又はこの分野でよく知られた方法で製造することができる。

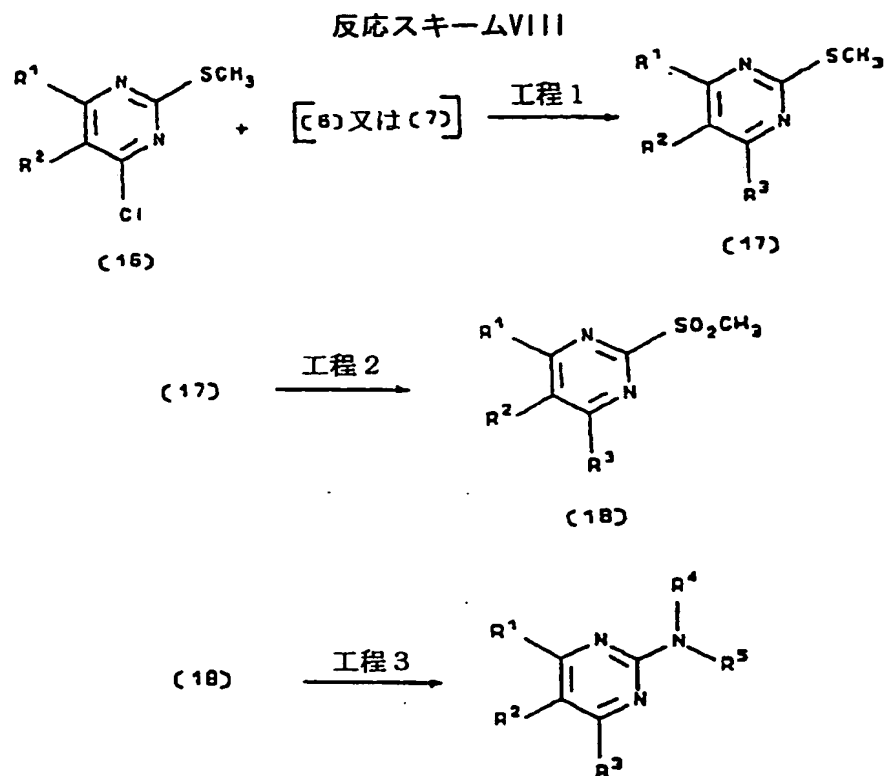
式(14)の化合物は、商業的に入手できるか、又はこの分野でよく知られた方法で製造することができる。

式(15)の化合物を製造するために、式(1)のケトエステルは、式(14)のイソチオウレア誘導体の約2モル当量と、過剰の無機塩基、好適には炭酸ナトリウムを含む水性溶液中で処理される。反応は、約5℃～60℃、好適には約25℃で、約10～100時間、好適には60時間実施される。式(15)の生成物、4-ヒドロキシー-2-メチルチオピリミジン誘導体は、通常の方法で単離され、次いで好適には更なる精製なしに次の工程で反応させる。

式(15)の4-ヒドロキシー-2-メチルチオピリミジン誘導体は、反応スキームIでの式(4)の化合物の製造のために上で示したのと同様の条件下で、式(16)の相当する4-クロロ化合物へ変換される。式(16)の生成物、4-クロロ-2-メチルチオピリミジン誘導体は、通常の方法で単離される。

式(16)の化合物の式(1)の化合物への変換の方法の一つは、スキームVI

で下に示されている。



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、式(1)と同義である)

第1の工程で、式(17)の化合物は、以下のように製造することができる：
 無水エーテル様溶媒、好適にはテトラヒドロフラン中の式(16)の6-(低級アルキル又は低級アルコキシ)-2-メチルチオピリミジン、無水エーテル様溶媒、好適にはテトラヒドロフラン中の過剰の障害アミン、好適にはリチウムジイソプロピルアミドと、約 $-90 \sim -10^\circ\text{C}$ の温度範囲、好適には約 -70°C 、約30分反応させる。式(6)のプロモアリアル誘導体の過剰を加え、反応混合物を周囲温度まで温まるにまかせた。式(17)の生成物、式(17)の2-メチルチオピリミジン化合物を、次いで単離し、通常の方法、好適にはクロマトグラフィで精製した。

別の方法として、反応スキームIIIで示した方法を用いて、式(16)の化合

物は、式(7)の化合物と反応させ、式(17)の化合物を得た。

第2の工程で、式(18)の化合物は、以下のように製造することができる。

式(17)の2-メチルチオピリミジン誘導体は、強酸化剤、例えばメタクロロ過安息香酸の約1~4モル当量、好適には約2モル当量と反応させる。反応は、不活性溶媒、好適にはメチレンクロリド中、約0℃~50℃の温度範囲、好適には25℃で、約1~30時間、好適には約16時間実施する。式(18)の生成物、2-メチルスルホニルピリミジン誘導体は、通常の方法で単離される。

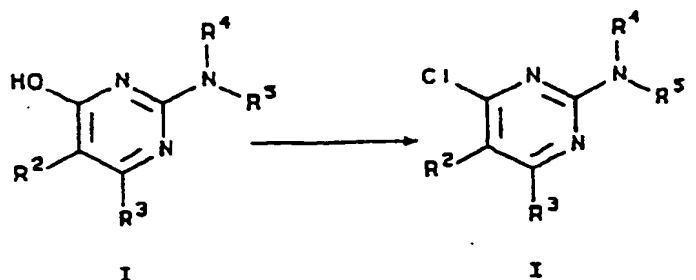
第3の工程で、式(1)の化合物は、以下のように製造することができる。

式(18)の2-アミノスルホニルピリミジン誘導体は、適切な溶媒、例えばエタノール中、第一級又は第二級アミンの過剰と反応させる。反応は、約10℃~100℃の温度範囲、好適には45℃で、約1~10時間、好適には6時間実施される。生成物、式(1)の化合物は、単離され、通常の方法で精製される。

式(1)の化合物の製造のための種々なルートは、下の反応スキームIXに示されている。

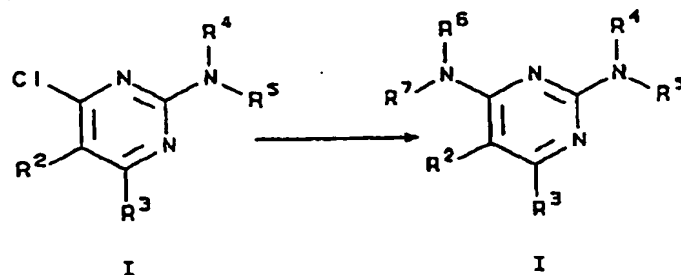
スキームIX

(31)



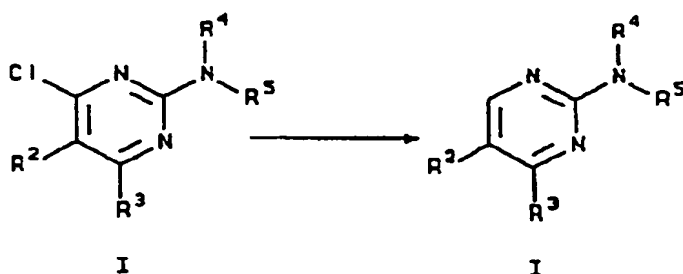
R¹ がヒドロキシの場合

R¹ がクロロの場合



R¹ がクロロの場合

R¹ が NR⁶R⁷ の場合



R¹ がクロロの場合

R¹ が水素の場合

(式中、R⁴及びR⁵は、水素又は低級アルキルであり、そしてR²及びR³は、式(1)と同義である)

R¹がクロロである式(1)の化合物は、R¹がヒドロキシである式(1)の化合物から、上の反応スキーム1の工程2で示したのと同じ方法で製造することができる。

別の方法として、R¹がクロロである式(1)の化合物は、R¹がクロロであ

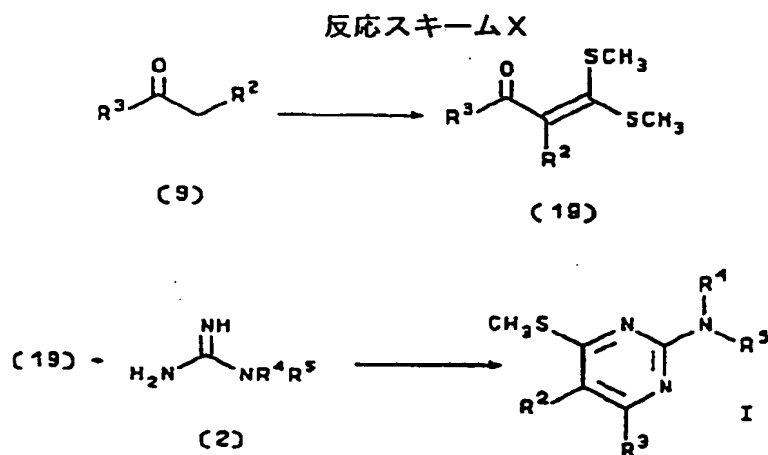
る式(4)の化合物(すなわち、4, 6-ジクロロピリミジン誘導体)から、

反応スキームII又はIIIに示したと同様な方法でジクロロ誘導体を反応させることにより製造することができる。

R^1 がクロロである式(1)の化合物は、 R^6 が、水素又は低級アルキルであり、そして R^7 が、低級アルキルである式 R^6R^7NH の第一級又は第二級アミンと、高沸点のプロトン性溶媒、好適にはエチレングリコール中で反応させる。反応は、好適には約 $100^{\circ}C$ の温度で、約12時間～5日間、好適には2日間実施される。 R^1 が、 $-NR^6R^7$ である式(1)の化合物は、通常の方法で単離される。

R^1 がクロロである式(1)の化合物は、パラジウム又は白金触媒、好適には炭素支持上のパラジウムの存在下に水素で触媒的に還元される。反応は、プロトン性溶媒、好適にはメタノール又はエタノール中、強塩基、好適には水性水酸化ナトリウムの存在下を実施される。反応は、好適には、約 $10\sim40^{\circ}C$ の温度、好適には約室温で、約1気圧で反応が完結するまで、約1時間実施される。 R^1 が、水素である式(1)の化合物は、通常の方法で単離される。

R^1 が、チオアルコキシである式(1)の化合物の製造は、反応スキームXで下に示されている。



(式中、 R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルであり、そして R^2 及び R^3 は、式(1)と同義である)

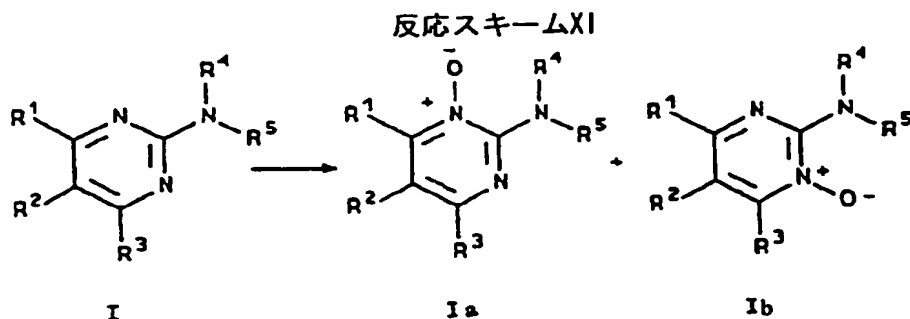
式(9)のアシルアリール誘導体(これは、商業的に、例えばAldrich Chemic

al Co., Inc., から得ることができるか、又は当技術でよく知られた方法で製造することができる)は、非プロトン溶媒、例えばジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、好適にはジエチルエーテル中、強塩基、好適にはカリウムtert-ブトキシドの存在下に、約10~12℃の温度で、二硫化炭素と混合される。反応混合物は、室温まで温まるにまかせ、次いで約10~12℃に再冷却し、この時点でメチルヨジドの2モル当量を滴下により加える。混合物を、約5~24時間、好適には約16時間約10~80℃、好適には約室温に維持した。式(19)のビス-メチルスルファニル化合物を通常の方法で単離し、次いで好適には結晶化により精製した。

式(19)の化合物は、式(2)の化合物と、強塩基、好適には水酸化ナトリウムの存在下に、極性溶媒、好適にはジメチルホルムアミド中で反応させる。反応は、室温で約1時間、次いで約100~180℃、好適には約150℃で約1~10時間、好適には約5時間実施される。式(1)の生成物は、通常の方法で単離され、次いで好適にはクロマトグラフィで精製される。

式(19)の化合物は、式(2)の化合物と、強塩基、好適には水酸化ナトリウムの存在下に、極性溶媒、好適にはジメチルホルムアミド中で反応させる。反応は、室温で約1時間、次いで約100~180℃、好適には約150℃で約1~10時間、好適には約5時間実施される。式(1)の生成物は、通常の方法で単離され、次いで好適にはクロマトグラフィで精製される。

式(1)の化合物のN-オキシドの製造は、反応スキームXIで下に示されている。



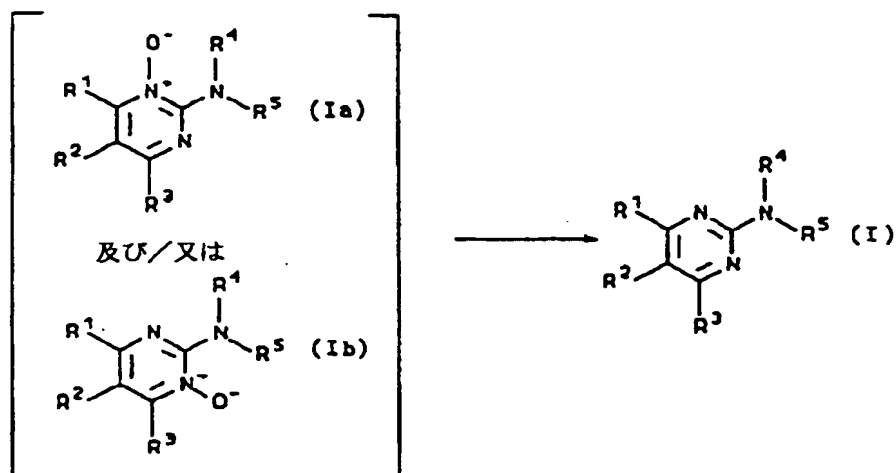
(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、式(1)と同義である)

式(1)の化合物は、酸化剤、好適にはm-クロロ過安息香酸と、不活性溶媒、好適にはクロロホルム又はメチレンクロリド中で反応させる。反応は、約30～60℃、好適には約40℃で、約10分～2時間、好適には約30分実施される。式(1)の化合物のN-オキシドは、通常の方法で単離される。

N-酸化の位置は、R¹基の立体障害により変わる、例えば、R¹がメチルである場合、N-酸化は、ほとんど排他的に1-位で起こる(式(Ia))。しかしながら、R¹のサイズが増大すると、3-N-オキシド(式(Ib))の増大が見られる。例えば、R¹が、tert-ブチルである場合、酸化のほとんどは、3-位に向けられる。N-オキシドの混合物が得られる酸化のために、1-N-オキシドと3-N-オキシドは、クロマトグラフィにより分離することができるか、又は適切な溶媒、例えばエタノール/エーテルの混合物から選択的結晶化により分離することができる。

式(1)のN-オキシドから、R¹が、ヒドロキシアルキル又はアルケニルである式(1)の化合物の製造は、反応スキームXIIで下を示されている。

反応スキームXII



(式(Ia)及び(Ib)において、R¹は、アルキルであり、そして式(I)において、R¹は、ヒドロキシアルキル又はアルケニルであり、そしてR²、R³、R⁴及びR⁵は、式(I)と同義である)

R¹がアルキルである式(1)のN-オキシドは、カルボン酸無水物、好適に

はトリフルオロ酢酸無水物の過剰と、不活性溶媒、好適にはメチレンクロリド中で反応させる。反応は、約5～60℃、好適には約25℃で、約10～60時間、好適には48時間実施される。R¹が6-ヒドロキシアルキル又は6-アルケニルである式(I)の化合物の混合物が得られ、分離され、単離され、通常の方法、好適にはクロマトグラフィにより精製される。

R¹、R²及びR³が上記と同義であり、そしてR⁴及びR⁵が水素である式(I)の化合物は、R⁴及びR⁵の一つ又は両方の水素を他の基で置きかえることにより、式(I)の他の化合物に変換することができる：

A. 例えば、R⁴がアセチルである式(I)の化合物は、アセチル化剤、好適には酢酸無水物と、好適には4-ジメチルアミノピリジンの存在下に反応させることにより製造することができる。反応混合物は、0～100℃の温度範囲で、約4時間実施する。ジアセチル生成物は、通常的手段で単離され、メタノールのような極性溶媒中に溶解し、炭酸ナトリウムで約1～24時間処理される。得られたモノアセチル生成物、式(I)の化合物は、単離され、次いで通常の方法で精製される。

B. 例えば、R⁴及びR⁵がメタンスルホニルである式(I)の化合物は、トリエチルアミン及びスルホニル化剤、好適にはメタンスルホニルクロリドと反応させることにより製造することができる。反応は、ジクロロメタンのような不活性有機溶媒中、約0℃の温度で約5分～3時間、好適には約30分実施される。得られたビス-メチルスルホニル生成物、式(I)の化合物は、単離され、次いで通常の方法で精製される。

C. 例えば、R⁴がメタンスルホニルであり、そしてR⁵が水素である式(I)の化合物は、上記(B)で記載したビス-メチルスルホニル生成物から、塩基条件下、好適には水酸化ナトリウム下に製造することができる。反応は、メタノールのようなプロトン性有機溶媒中、約室温で約30分～3時間、好適には1時間実施される。得られたモノ-メタンスルホニル生成物、式(I)の化合物は、単離され、次いで通常の方法で精製される。

D. 例えば、R⁴及びR⁵が水素である式(I)の化合物は、フェニルイソシア

ナートとの反応により製造することができる。反応は、不活性有機溶媒、好適にはベンゼン中、還流温度で約10～60時間、好適には48時間実施される。得られた尿素生成物、式(1)の化合物は、単離され、次いで通常の方法で精製される。

E. 例えば、 R^4 が2-(ジメチルアミノ)イミノであり、そして R^5 が水素である式(1)の化合物は、1, 1-ジメチルグアニジンのようなグアニジン誘導体と反応させ、続いて反応スキームIに記載された方法を行うことにより製造することができる。

ここに記載された化合物及び中間体の単離と精製は、所望ならば、いかなる適切な分離又は精製手段により、例えば濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、分取薄層クロマトグラフィ、分取低若しくは高圧液体クロマトグラフィ又はそれらの方法の組み合わせにより実施することができる。適切な分離及び単離方法の特定の例示は、製造方法及び実施例から見るることができる。しかしながら、他の同等の分離及び単離方法も、もちろん用いることができる。

式(1)の化合物は、塩基性であり、したがって相当する酸付加塩に転換することができる。

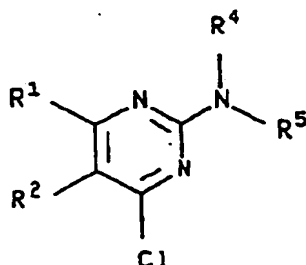
変換は、適切な酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サルチル酸などのような有機酸の少なくとも化学量論的量と処理することにより達成される。典型的には、遊離塩基は、不活性有機溶媒、例えば、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、エタノール又はメタノールなどに溶解し、酸は同じ溶媒に加えられる。温度は、0～50℃に維持される。得られた塩は、自動的に沈殿するか、又は極性の少ない溶媒を加えて溶媒から取り出すことができる。

式(1)の化合物の酸付加塩は、適切な塩基、例えば水酸化ナトリウム又はカリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、アンモニアなどの少なくとも化学

量論的量で処理することにより相当する遊離塩基に変換することができる。

式 (I) の化合物は、以下のように製造することができる：

1. 下記式：

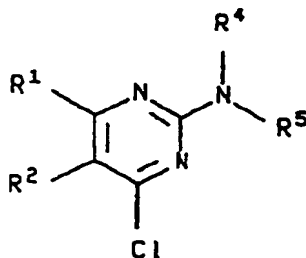


(式中、

R^1 及び R^2 は、上記と同義であり、 R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルである) の化合物を、式 (5)、すなわち $R^3B(OH)_2$ (ここで、 R^3 は、式 (I) と同義である) のホウ酸誘導体と反応させる。

2. 別の方法として、式 (I) の化合物を製造する方法は：

下記式：

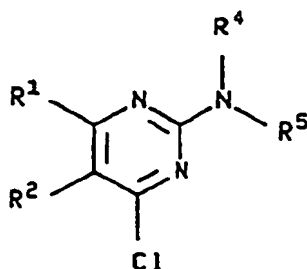


(R^1 及び R^2 は、式 (I) と同義であり、そして R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルである) の化合物を、式 (5)、すなわち $R^3B(OMe)_2$ (ここで、 R^3 は、式 (I) と同義である) のホウ素複合体と反応させることを含む。

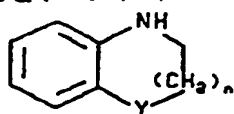
3. 別の方法として、式 (I) の化合物を製造する方法は：

下記式：

(38)



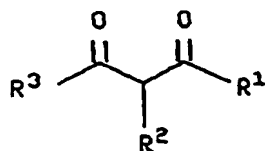
(式中、 R^1 及び R^2 は、式(1)と同義であり、そして R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルである)の化合物を、式(8)：



(式中、Y及びnは、上記と同義である)の化合物と反応させることを含む。

4. 別の方法として、式(1)の化合物を製造する方法は：

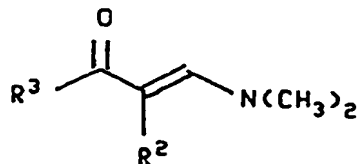
下記式：



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、式(1)と同義である)の化合物を、 $NH_2C(:NH)NR^4R^5$ (式(2)) (ここで、 R^4 及び R^5 は、式(1)と同義である)の化合物と反応させることを含む。

5. 別の方法として、式(1)の化合物を製造する方法は：

下記式：

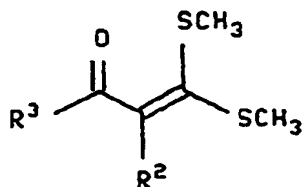


(式中、 R^2 及び R^3 は、式(1)と同義である)の化合物を、 $NH_2C(:NH)NR^4R^5$ (式(2)) (ここで、 R^4 及び R^5 は、式(1)と同義である)の化

合物と反応させることを含む。

6. 別の方法として、式 (I) の化合物を製造する方法は：

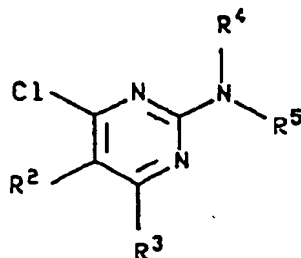
下記式：



(式中、 R^3 は、式 (I) と同義である) の化合物を、 $NH_2C(:NH)NR^4R^5$ (式 (2)) (ここで、 R^3 は、式 (I) と同義である) 化合物と反応させることを含む。

7. 別の方法として、式 (I) の化合物を製造する方法は：

R^1 が、クロロである式 (I)



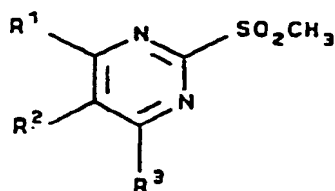
(式中、 R^2 及び R^3 は、式 (I) と同義であり、そして R^4 及び R^5 は、水素又は低級アルキルである) の化合物を、

A) 還元剤と反応させて、 R^1 が、水素である式 (I) の化合物を得るか、又は
B) 式 HNR^6R^7 にて、 R^6 及び R^7 は、式 (I) と同義である) の第二級アミンと反応させて、 R^1 が、 $-NR^6R^7$ である式 (I) の化合物を形成させることを含む。

8. 別の方法として、式 (I) の化合物を製造する方法は：

下記式：

(40)



(式中、R¹、R²及びR³は、式(1)と同義である)の化合物を、式HNR⁴R⁵(ここで、R⁴及びR⁵は、式(1)と同義である)の第二級ア

ミンと反応させて、R⁴及びR⁵が式(1)と同義である式(1)の化合物を得ることを含む。

9. 別の方法として、R¹が、ヒドロキシアルキル又はアルケニルである式(1)の化合物を製造する方法は、R¹がアルキルである式(1)の化合物のN-オキシドを、カルボン酸無水物と反応させて、式(1)の化合物を得ることを含む。

10. 別の方法として、式(1)の化合物を製造する方法は：式(1)の化合物を酸化剤と反応させて、式(1)の化合物のN-オキシドを得るか、又は式(1)の化合物を強酸と反応させて、式(1)の化合物の製薬学的に許容し得る塩を得ることを含む。

本発明の化合物は、選択的な5-HT_{2B}受容体拮抗剤である。5-HT_{2B}受容体に対する親和性は、下記の実施例17に示すように、[³H]5-HTを用いて放射性同位体で標識したクローン化した5-HT_{2B}受容体を利用する試験管内での結合アッセイを用いて証明された。5-HT_{2B}受容体に対する選択性は、5-HT_{2B}及び5-HT_{2C}受容体での計数管スクリーニングによって示された(詳細は、下記の実施例18を参照)。拮抗剤の性質は、ラット胃底部の縦走筋において決定された(さらに詳細は、下記の実施例19を参照)。

したがって、本発明の化合物は、5-HT_{2B}受容体の遮断によって改善される病気の治療に有用である。5-HT_{2C}及び5-HT_{2B}受容体でのリガンド相互作用の薬理学における類似性のゆえに、5-HT_{2C}受容体拮抗剤に対して提案されたこの治療上の標的の多くは、5-HT_{2B}受容体拮抗剤の標的である。特に、幾つかの臨床上的観察は、片頭痛の予防における5-HT_{2B}受容体拮抗剤の治療的

の役割を示唆し、血漿への5-HTの移動は、片頭痛における促進因子であると信じられている。更に、非選択的な5-HT_{2B}受容体作用薬は、感受性の強い人における片頭痛発作を誘発し、非選択的な5-HT_{2B}受容体拮抗剤は、片頭痛の発症を予防するのに有効である [Kalkman, Life Sciences, 54, 641-644(1994)]。

臨床及び実験的な証拠は、不安の治療における5-HT_{2C}受容体拮抗剤の治療上の役割を支持している。5-HT_{2C}受容体作用薬の1-(3-クロロフェニル)ピペラジン(mCPP)は、ヒトの試験志願者に投与した場合、不安を引

き起こす [Charney et al., Psychopharmacology, 92, 14-24 (1987)]。mCPPは、また、ラットにおける不安発生効果、社会的相互作用(SI)及び不安の過度なX-迷路モデルをもたらす、これらの効果は非選択的な5-HT_{2C/2B}受容体拮抗剤によって遮断されるが、選択的な5-HT_{2B}受容体拮抗剤によって遮断されない [Kennett et al., Eur. J. Pharmacol., 164, 445-454(1989)及びKennett(1993)、上記]。更に、非選択的な5-HT_{2C/2B}受容体拮抗剤は、それら自体でSI及びGeller Seifter葛藤テストにおいて不安緩解効果をもたらすが、他方、選択的な5-HT_{2B}受容体拮抗剤は、この性質を共有しない。5-HT_{2C}受容体拮抗剤のこの治療上の標的は、同様に、5-HT_{2B}受容体拮抗剤の標的である。

更に、mCPPが恐慌症患者又は強迫症患者に投与される場合、恐慌及び／又は不安のレベルを増加させる [Charney et al., (1987)、上記、及びZohar et al., Arch. Gen. Psychiat., 44, 946-951 (1987)]。かくして、現在の証拠は、一般不安症、恐慌症及び強迫症を治療するための選択的な5-HT_{2C}受容体拮抗剤の使用を支持している。これらの5-HT_{2C}受容体拮抗剤の治療上の標的は、同様に、5-HT_{2B}受容体拮抗剤の標的である。

不安緩解作用は、方法が承認されているCrawley and Goodwinの2区画探索モデル [例えば、Kilfoil et al., Neuropharmacology, 28(9), 901-905(1989)参照] によって実験的に決定することができる。簡単に言えば、この方法は、異常で明るく照明された区域において、化合物がマウスの本来の不安に影響を及ぼす

程度を測定する（さらに詳細は、下記の実施例 2 1 を参照）。

臨床及び実験的な証拠は、化学物質依存症を治療する選択的な 5-HT_{2C} 受容体拮抗剤の治療上の役割を支持している。5-HT_{2C} 受容体拮抗剤の mCPP は、自制しているアルコール症患者におけるアルコールへの渴望を誘導する [Benkelfat et al., Arch. Gen. Psychiat., 48, 383(1991)]。対照的に、非選択的な 5-HT_{2C/2B} 受容体拮抗剤のリタンセリンは、ラットにおけるアルコール偏愛性を低下させる [Meert et al., Drug Development Res., 24, 235-249(1991)]、他方、選択的な 5-HT_{2B} 受容体拮抗剤のケタンセリンは、アルコールに対する偏愛性に影響を及ぼさない [Kennett et al., J.

Psychopharmacol., Abstr. A26(1992)]。リタンセリンは、また、耽溺のラットモデルにおいてコカイン及びフェンタニル両者の偏愛性を低下させる [Meert et al., Drug Development Res., 25, 39-53 (1992) and Meert et al., Drug Development Res., 25, 55-66(1991)]。臨床試験は、リタンセリンが慢性アルコール症患者におけるアルコール摂取を低下させることを示しており [Monti et al., Lancet, 337, 60(1991)]、他の薬物濫用の中止患者に有用である [Sadzot et al., Psychopharmacology, 98, 495-499(1989)]。かくして、現在の証拠は、アルコール症及び他の薬物濫用への耽溺を治療するのに選択的な 5-HT_{2C} 受容体拮抗剤の使用を支持している。この 5-HT_{2C} 受容体拮抗剤の治療上の標的は、同様に、5-HT_{2B} 受容体拮抗剤の標的である。

薬物濫用の中止期間での化合物の改善効果は、容認されているアッセイであるマウスの施薬中止不安テストによって実験的に決定される [Carboni et al., Eur. J. Pharmacol., 151, 159-160(1988)]。この方法は上記の探査モデルを使用するもので、習慣性物質による長期の治療、次いで治療の突然の中止後に起こる施薬中止の症状を、化合物が改善する程度を測定する（さらに詳細は、下記の実施例 2 2 を参照）。

臨床上の証拠は、うつ病の治療における選択的な 5-HT_{2C} 受容体拮抗剤の治療上の役割を支持している。例えば、非選択的な 5-HT_{2C/2B} 受容体拮抗剤は、うつ病の治療で臨床上の効力を示す [Murphy, Brit. J. Pharmacol., 5, 81S-

85S(1978) ; Klieser et al., *Pharmacopsychiat.*, 21, 391-393(1988) ; and Camara, *Biol. Psychiat.*, 29, 201A(1991)]。更に、実験の結果は、通常の抗うつ剤が治療効果を発揮する機構は、セロトニン作動性系における適応性の変化によるものであることを示唆する [Anderson, *Life Sci.*, 32, 1791-1801(1983)]。例えば、モノアミンオキシダーゼ阻害剤による長期の治療は、各種のパラダイムにおけるmCPP-誘導/5-HT_{2C}仲介の機能的応答を低下させる。同様な効果は、選択的な5-HT再取り込み阻害剤によって示される。これらの所見は、ニューロン外の5-HTレベルを高める治療が5-HT_{2C}受容体機能を脱感作し、順次、抗うつ活性をもたらし、又はそれに寄与することを示唆する [Kennett(1993)、上記]。この5-HT_{2C}受容体拮抗剤の治療上の標的は、

同様に、5-HT_{2B}受容体拮抗剤の標的である。

臨床上の証拠は、睡眠障害の治療における5-HT_{2C}受容体拮抗剤の治療上の役割を支持している。5-HT_{2C}受容体作用薬のmCPPは、ヒトの試験志願者に投与した場合、全睡眠時間、睡眠効率、徐波睡眠(SWS)及び急速な眼球運動睡眠を減少する [Lawlor et al., *Biol. Psychiat.*, 29, 281-286(1991)]。対照的に、非選択的な5-HT_{2C/2B}受容体拮抗剤のリタンセリンは、健常な試験志願者において、SWSを増加し、睡眠開始潜在期を短縮して自覚的な睡眠の質を改善する [Idzikowski et al., *Brain Res.*, 378, 164-168(1986) ; Idzikowski et al., *Psychopharmacology*, 93, 416-420(1987) ; Declerck et al. (1987), *Curr. Therap. Res.*, 41, 427-432(1987) ; and Adam et al., *Psychopharmacology*, 99, 219-221(1989)]。かくして、5-HT_{2C}受容体刺激及び5-HT_{2C}受容体拮抗作用の反対効果が与えられるならば、選択的な5-HT_{2C}受容体拮抗剤は、睡眠障害の治療において特別な治療上の価値が期待される [Kennett(1993)、上記]。5-HT_{2C}受容体拮抗剤のこの治療上の標的は、同様に、5-HT_{2B}受容体拮抗剤の標的である。

臨床上の証拠は、摂食障害において5-HT_{2C}受容体拮抗剤の治療上の役割を支持している。非特異的な5-HT_{2C/2B}受容体拮抗剤は、食欲を増加させて体重増加させることが示されている。かくして、神経性食欲不振の治療に選択的な

5-HT_{2C}受容体拮抗剤の使用を支持する幾つかの臨床上の証拠がある。5-HT_{2C}受容体拮抗剤のこの治療上の標的は、同様に、5-HT_{2B}受容体拮抗剤の標的である。

実験的な証拠は、持続勃起症の治療における5-HT_{2C}受容体拮抗剤の治療上の役割を支持している。mCPPはラットにおけるペニスの勃起を起こし、この作用は非選択的な5-HT_{2C/2B}受容体拮抗剤によって遮断されるが、選択的な5-HT_{2B}受容体拮抗剤によっては遮断されない [Hoyer in Fozard J. (ed.) *Peripheral actions of 5-HT*, Oxford University Press, Oxford, 72-99(1989)]。5-HT_{2C}受容体拮抗剤のこの治療上の標的は、同様に、5-HT_{2B}受容体拮抗剤の標的である。

本発明の化合物を、上記の症状の治療に使用する場合、ここに記載した活性化

合物及び塩の投与は、承認されている投与方法の何れかにより、例えば経口、非経口及び他の全身性の投与経路によって行なうことができる。何れかの製薬学的に許容し得る投与方法が用いられ、例えば、錠剤、坐剤、丸剤、カプセル、粉剤、液剤、乳剤などのような、固体、半固体又は液体の調剤形態が含まれるが、好適には、正確な用量の1回投与に適した単位用量の形態、又は予め決定した速度での化合物の長期投与のために放出用量を持続又は調節する形態で用いられる。配合物は、一般に、通常の製薬学上の担体又は賦形薬、及び式(1)の化合物又はこれらの薬学的に許容される塩を含み、更に、その他の医療剤、薬剤、担体、補助薬剤などを含むことができる。

投与される活性化合物の量は、当然、治療される患者の状態、苦悩の重篤度、投与方法及び指示する医師の判断により異なる。しかしながら、経口、非経口又は他の全身性の経路用の有効な用量は、0.01~20mg/kg/day、好適には0.1~10mg/kg/dayの範囲である。平均70kgのヒトの場合、これは0.7~1400mg/day、又は好適に7~700mg/dayになる。

上記の病気を治療する技術分野で熟達した通常の医師は、過度の実験作業なしに、個人の知識及びこの出願の開示を信頼して、特定の病気のために式(1)の化合物の治療的に有効量を主張することができる。

固体の配合物として、通常の新毒性の固体担体は、例えば、製薬学的品質のマンニトール、ラクトース、セルロース、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどが用いられる。上記で定義した活性化合物は、担体として、例えば、ポリアルキレングリコール、アセチル化トリグリセリドなどを用いる坐剤として調剤することができる。液体の製薬学的に投与される配合物は、例えば、水、生理食塩水、水性右旋糖、グリセロール、エタノールなどのような担体に、例えば、上記で定義した活性化合物及び慣用の製薬学補助剤の溶解、分散などによって製造され、液剤又は乳剤が形成させる。所望により、投与される製薬学的配合物は、少量の湿潤剤又は乳化剤のような新毒性の補助物質、pH緩衝剤など、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、酢酸トリエタノールアミンナトリウム、ソルビタンモノラウレート、ト

リエタノールアミンオレアートなどを含むこともできる。このような投薬形態の実際の製造法は既知であるか、又は、この技術分野に精通した技術者には自明である；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975参照。投与されるべき配合物又は製剤は、何れにしても、治療される患者の症状を緩和するのに有効量で活性化合物の量を含んでいる。

新毒性の担体から調合されたバランスで、活性成分〔式(1)の化合物又はその塩〕を0.25～95%の範囲で含んでいる投薬形態又は配合物が製造される。

経口投与のためには、製薬学的に許容し得る新毒性の配合物は、例えば、製薬学的品質のマンニトール、ラクトース、セルロース、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどのような一般に用いられる賦形剤の何れかの混合によって形成される。このような配合物は、液剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル、粉剤、徐放製剤などの形態をとる。かかる配合物は、活性成分の1～95%、より好適には2～50%、最も好適には5～8

%を含んでいる。

非経口投与は、一般に、皮下、筋肉内又は静脈内の何れかの注射によって特徴付けられる。注射可能薬剤は、透明な溶液又は懸濁液の何れかとして、注射前に液体中で溶液又は懸濁液にするのに適した固体の形態、又は乳剤として通常の形態で製造することができる。適切な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、右旋糖、グリセロール、エタノールなどである。更に、所望により、投与される薬学配合物は、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミノレアート、酢酸トリエタノールアミンナトリウムなどのような、少量の湿潤剤又は乳化剤のような非毒性の補助物質、pH緩衝剤などを含むこともできる。

比較的最近開発された非経口投与法は、徐放出又は持続放出の系を移植片を用いるものであり、用量の一定レベルが維持される。例えば、米国特許第3,710,795号参照。

このような非経口配合物に含まれる活性化合物の百分率は、活性化合物の特定の性質、及び化合物の活性及び患者の要求によって大きく異なる。しかしながら、

溶液中で0.1%～10%の活性成分の百分率を使用することが可能であり、続いて、配合物が上記の百分率に希釈される固体である場合には、より高くなる。好適には、配合物は、溶液中に活性薬剤の0.2～2%を含有する。

本発明の化合物を、異常に高い眼圧に関連している目の病気又は障害の治療に使用する場合、投与は十分な局所濃度を提供する製薬学的に許容し得る投与法の何れかによって達成され、所望の反応を呈する。これらは、点眼薬による目への直接投与及び放出を調節した挿入又は移植体、並びに上記のような全身性投与を含んでいる。

目に直接適用される点眼薬及び液剤は、一般には、適切な緩衝液、安定剤、及び保存剤と一緒に、活性成分の0.1%～10%、最も好適には0.5%～1%を含む滅菌された水溶液である。溶質の全濃度は、可能ならば、生成した溶液が涙液と等張であり（これは絶対必要条件ではないが）、pH6～8の範囲で同等の

pHを有するようになされるべきである。典型的な保存剤は、フェニル酢酸水銀、チメロサル、クロロブタノール、及び塩化ベンザルコニウムである。典型的な緩衝系及び塩は、例えば、クエン酸塩、ホウ酸塩又はリン酸塩であり；適切な安定剤は、グリセリン及びポリソルベート 80 である。水溶液は、単に溶質を適切な量の水に溶解し、pHを約 6.8 ~ 8.0 に調整し、水を追加して最終容量に調整し、この技術分野での技術者に既知である方法を用いて製剤を滅菌することによって調剤される。

得られた配合物の用量レベルは、勿論、点眼薬の濃度、患者の状態及び治療に対する個々の反応の程度により異なる。しかしながら、典型的な眼科用配合物は、1 日当り 1 眼について活性成分の 0.5% 溶液の約 2 ~ 10 drops の割合で投与される。

本発明の配合物は、また、哺乳動物における用途に適した他の局所用の配合物から類推して、何れかの慣用的な方法での投与のために調剤される。これらの配合物は、多様な製薬学的担体又は賦形薬の何れかの慣用的な方法における用途のために向けられる。かかる局所性投与のため、製薬学的に許容し得る非毒性の製剤は、例えば、ゲル、クリーム、ローション、液剤、乳剤、軟膏、粉剤などのような、半固体、液体又は固体の形態を取り得る。1 例として、活性成分は、カル

ボマー、クルセルなどのような、適当なゲル化剤と共に、エタノール、プロピレングリコール、プロピレンカーボナート、ポリエチレングリコール、ジイソプロピルアジペート、グリセロール、水などを用いて、ゲルに調合されてもよい。所望により、製剤は、また、保存剤、抗酸化剤、pH緩衝剤、表面活性剤などのような非毒性の補助物質の少量を含むことができる。このような投薬形態の実際の方法は既知であるか、又は、この技術分野に精通している技術者には自明である；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 16th Edition, 1980 参照。

好適には、製薬学配合物は、連続治療には単一の単位投薬形態、又は症状の寛解が特異的に要求される場合、随意に摂取される単一の単位投薬形態で投与される。式 (I) の化合物を含む代表的な製薬学的製剤は、実施例 1 ~ 4 に記載され

ている。

本発明を、以下の製法及び実施例によって説明するが、発明の範囲を限定するものではない。

製法 1 :

式 (3) の化合物の製造

A. R^1 が tert-ブチルであり、 R^2 が水素である式 (3) の化合物の製造

エタノール 80 ml 中で、メチル 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタノアート 15.82 g とグアニジンカーボネート 20.0 g を混合し、この溶液を 16 時間還流した。溶媒を減圧下に留去し、反応混合物を 50 ml まで濃縮し、水 20 ml を加えた。得られた混合物に酢酸を加えて pH 5 の酸性とし、白色の沈殿物を生成させた。沈殿物を濾取して水洗し、真空乾燥器中で乾燥し、m. p. 285~288 °C (分解) の 2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-tert-ブチルピリミジン 12.6 g を得た。

B. R^2 が水素であり、 R^1 が多様である式 (3) の化合物の製造

同様に、メチル 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタノアートを、
 エチル 3-オキソペンタノアート；
 エチル 4-メチル-3-オキソペンタノアート；
 エチル 3-シクロブチル-3-オキソプロピオナート；

エチル 3-シクロペンチル-3-オキソプロピオナート；

エチル 4-メチル-3-オキソヘキサノアート；

エチル 2-メチル-3-オキソブタノアート；

エチル 3-オキソ-4-フェニルペンタノアート；

エチル 3-シクロプロピル-3-オキソプロピオナート；

エチル 2-フルオロ-3-オキソブタノアート；

エチル 2-アミノカルボニルアセタート；

エチル 4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノアート；及び

エチル 3-フェニル-3-オキソプロピオナートと置き換え（幾つかの合成では、メチルエステルをエチルエステルの代わりに使用し、共に全く同様に操作し

た) ;

上記の製法 1 Aの方法に準じて、式 (3) の以下の化合物を製造した :

2-アミノ-6-エチル-4-ヒドロキシピリミジン ;

2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 238 ~ 241 °C ;

2-アミノ-6-シクロブチル-4-ヒドロキシピリミジン、m. p. 253 ~ 254 °C ;

2-アミノ-6-シクロペンチル-4-ヒドロキシピリミジン、m. p. 237 ~ 241 °C (分解) ;

2-アミノ-6-(ブター-2-イル)-4-ヒドロキシピリミジン、m. p. 195 ~ 198 °C ;

2-アミノ-5, 6-ジメチル-4-ヒドロキシピリミジン ;

2-アミノ-6-ベンジル-4-ヒドロキシピリミジン ;

2-アミノ-6-シクロプロピル-4-ヒドロキシピリミジン ;

2-アミノ-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン ;

2, 6-ジアミノ-4-ヒドロキシピリミジン ;

2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン ; 及び

2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-フェニルピリミジン。

C.

同様に、メチル 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタノアートを、式 (1) の他の化合物と適宜置き換え、グアニジンカーボナートを、式 (2) の他の化合物と適宜置き換え、上記の製法 1 Aの方法に準じて、式 (3) の他の化合物を製造した。

製法 2 :

式 (4) の化合物の製法

A. R^1 がtert-ブチルであり、 R^2 が水素である式 (4) の化合物の製造

2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-tert-ブチルピリミジン (8. 35 g) を、オキシ塩化リン 50 ml 中に溶解し、この溶液を 2 時間還流した。過剰のオキシ

塩化リンを減圧下に留去し、残渣をエタノール 100ml に溶解した。この溶液に、氷冷した濃水酸化アンモニウムを加えて pH 8 に調整して、溶媒を減圧下に留去した。残留物を濾過して得られた白色固体をエタノール-水の混液より再結晶して、m. p. 87. 7 ~ 88. 9°C の 2-アミノ-4-クロロ-6-tert-ブチルピリミジン 3. 66g を得た。

B.

同様に、2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-tert-ブチルピリミジンを、式 (3) の他の化合物と置き換え、上記の製法 2 A の方法に準じて、式 (4) の以下の化合物を製造した：

2-アミノ-4-クロロ-6-エチルピリミジン；

2-アミノ-4-クロロ-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 94 ~ 97°C；

2-アミノ-4-クロロ-6-シクロプロピルピリミジン、m. p. 116. 5 ~ 120. 0°C；

2-アミノ-4-クロロ-6-シクロブチルピリミジン、m. p. 98 ~ 99°C；

2-アミノ-6-(ブタ-2-イル)-4-クロロピリミジン、m. p. 63 ~ 65°C；

2-アミノ-4-クロロ-6-シクロペンチルピリミジン、m. p. 101. 5 ~ 103°C；

2-アミノ-4-クロロ-5, 6-ジメチルピリミジン；

2-アミノ-6-ベンジル-4-クロロピリミジン；

2-アミノ-4-クロロ-6-シクロプロピルピリミジン；

2-アミノ-4-クロロ-5-フルオロ-6-メチルピリミジン；

2, 6-ジアミノ-4-クロロピリミジン；

2-アミノ-4-クロロ-6-トリフルオロメチルピリミジン；及び

2-アミノ-4-クロロ-6-フェニルピリミジン。

C. 同様に、2-メチル-4-ヒドロキシ-6-tert-ブチルピリミジンを、式 (3) の他の化合物と置き換え、上記の製法 2 A の方法に準じて、式 (4) の他の化合物を製造した。

製法 3 :

式 (9) の化合物の製造

A. R^3 が 4, 7-ジフルオロナフター-1-イルであり、 R^4 が水素である式 (9) の化合物の製造

1, 6-ジフルオロナフタレン (0. 164 g、1. 0mmol) を 1, 2-ジクロロエタン 5ml に溶解し、0℃ に冷却した。この溶液に、三塩化アルミニウム (0. 264 g、2. 0mmol) を固体として加えた。この溶液に、温度を 0℃ に維持しながら、20 分かけて無水酢酸 (0. 1ml、1. 0mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を氷冷した 10% 塩酸に注加し、塩化メチレン (2 × 10ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後に濃縮し、カラムクロマトグラフィーに付して精製し、1- (4, 7-ジフルオロナフター-1-イル) エタノン (0. 165 g、80%) を油状物質として得た。

B.

同様に、1, 6-ジフルオロナフタレンを、式 : R^3 の他の化合物と置き換え、上記の製法 3 の方法に準じて、式 (3) の他の化合物を製造した。

製法 4 :

式 (15) の化合物の製造

A. R^1 がメチルであり、 R^2 が水素である式 (15) の化合物の製造

水 50ml に溶解した炭酸ナトリウム (16. 9g、160mmol) の溶液に、S-メチルイソチオウレア (22. 26g、160mmol) を加え、S-メチルイソチオウレアが完全に溶解するまで室温で攪拌した。この混合物に、アセト酢酸

エチル (10. 41g、80mmol) を一度に加え、室温で 60 時間攪拌した後、反応混合物に酢酸を加えて中和し、白色固体を沈殿させた。この固形物を濾取して水洗し、減圧下に乾燥して、m. p. 218-221℃ の 4-ヒドロキシ-6-メチル-2- (メチルチオ) ピリミジン (9. 38g、75%) を得た。

B. R^2 が水素であり、 R^1 が多様である式 (15) の化合物の製造

同様に、アセト酢酸エチルを、エチル 4-メチル-3-オキソペンタノアート又はメチル 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタノアートと置き換え、上記

の製法 4 A の方法に準じて、式 (15) の以下の化合物を製造した：

4-ヒドロキシ-6-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン；及び
6-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン。

C. R^2 が水素であり、 R^1 が多様である式 (15) の化合物の製造

同様に、アセト酢酸エチルを、式 (1) の他の化合物と置き換え、上記の製法 4 A の方法に準じて、式 (15) の他の化合物を製造した。

製法 5：

式 (16) の化合物の製造

A. R^1 がメチルであり、 R^2 が水素である式 (16) の化合物の製造

4-ヒドロキシ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン (9.20 g、5.9 mmol) 及びオキシ塩化リン 60 ml を混合し、3 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、碎氷中に注加した。生成した水性混合物を酢酸エチルで抽出した：有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾燥して、m. p. 37~38°C の 4-クロロ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン (8.27 g、80%) を得た。

B.

同様に、4-ヒドロキシ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジンを、式 (15) の他の化合物と置き換え、上記の製法 5 A の方法に準じて、式 (16) の以下の化合物を製造した：

4-クロロ-6-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン、b. p. 127~128°C/0.5 torr；及び

6-tert-ブチル-4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン、m. p. 46~

48°C。

C.

同様に、4-ヒドロキシ-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジンを、式 (15) の他の化合物と置き換え、上記の製法 5 A の方法に準じて、式 (16) の他の化合物を製造した。

製法 6：

式(17)の化合物の製造

A. R^1 がイソプロピル、 R^2 が水素であり、 R^2 が4-フルオロ-1-ナフチルである、式(17)の化合物の製造

テトラヒドロフラン100mlに攪拌して溶解した1-ブロモ-4-フルオロナフタレン4.95gの溶液を -80°C に冷却し、攪拌しながら、2.5Mのn-ブチルリチウム10mlを滴下した。この混合物を30分間攪拌した後、トリメトキシボラン3mlを加えて1時間攪拌し、次いで、室温に昇温し、溶媒を減圧下に留去した。残渣に、ベンゼン100ml、4-クロロ-6-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン4.04g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の500mg、及び炭酸ナトリウム溶液(2Mの20ml)を加え、14時間還流加熱(約 $80^{\circ}\sim 90^{\circ}\text{C}$)した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、2%酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、粗生の4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン4.87gを得、更に精製することなく次の反応に使用した。

B.

同様に、4-クロロ-6-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジンを、式(16)の他の化合物と置き換え、上記の製法5Aの方法に準じて、式(17)の以下の化合物を製造した：

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン、m.p. $140\sim 142^{\circ}\text{C}$ ；及び

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-メトキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン、

$^1\text{H NMR}$: 8.19 (2H, m), 7.65 (3H, m), 7.25 (1H, dd, $J=8, 10\text{ Hz}$),

6.45 (1H, s), 3.98 (3H, s), 2.55 (3H, s).

C.

同様に、4-クロロ-6-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミジンを、式(16)の他の化合物と置き換え、上記の製法6Aの方法に準じて、式(17)の他の化合物を製造した。

D. R^1 がアルキルである式(17)の化合物から、 R^1 がアラルキルである式(17)の別の製造

テトラヒドロフラン2mlに溶解した4-(4-フルオロナフター2-イル)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジン(0.500g、1.76mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン10mlに溶解したリチウムジイソプロピルアミド(1.2eq)の-70℃に冷却した溶液に滴下した。30分間攪拌後、この溶液に、ベンジルブロミド(0.251ml、2.11mmol)を一度に加えた。反応溶液を室温まで昇温し、酢酸エチル50mlで希釈し、水50ml中に注加した。有機層を分離して硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して得られた油状物をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、4-(4-フルオロナフター1-イル)-2-メチルチオ-6-フェネチルピリミジン(0.342g、52%)を得た。

E.

同様に、4-(4-フルオロナフター2-イル)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジンを、 R^1 がアルキルである式(16)の他の化合物と置き換え、上記の製法6Dの製法に準じて、式(17)の以下の化合物を製造した：

4-(4-フルオロナフター1-イル)-6-(2-ヒドロキシフェネチル)-2-(メチルチオ)ピリミジン；及び

4-(4-フルオロナフター1-イル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(メチルチオ)ピリミジン。

F.

同様に、4-(4-フルオロナフター2-イル)-6-メチル-2-(メチルチオ)ピリミジンを、式(16)の他の化合物と置き換え、上記の製法6Cの製法に準じて、 R^1 が低級アルキルである式(17)の他の化合物を製造した。

製法7：

式(18)の化合物の製造

A. R^1 がイソプロピル、 R^2 が水素であり、 R^3 が4-フルオロ-1-ナフチルである式(18)の化合物の製造

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-メチルチオ-6-フェネチルピリミジン (0.342 g, 0.914 mmol) を室温で塩化メチレンに溶解し、m-クロロ過安息香酸 (55~60%、0.554 g, 1.83 mmol) を少量ずつ加えた。16時間後、反応混合物を飽和重亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下に濃縮し、4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-メチルスルホニル-6-フェネチルピリミジン (0.402 g, 97%) を油状物質として得た、

$^1\text{H NMR}$: 8.07 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.47 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.13 (7H, m), 3.29 (2H, m), 3.09 (2H, m).

B.

同様に、4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-メチルチオ-6-フェネチルピリミジンを、式(17)の他の化合物と置き換え、上記の製法7Aの方法に準じて、式(18)の以下の化合物を製造した。

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-ヒドロキシフェネチル)-2-メチルスルホニルピリミジン、m. p. 88.1~90.0°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルホニルピリミジン、

$^1\text{H NMR}$: 8.21 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J=5.3, 8.2$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=8, 10$ Hz), 3.76 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.11 (2H, m).

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-メトキシ-2-メチルスルホニルピリミジン、

$^1\text{H NMR}$: 8.20 (2H, m), 7.64 (3H, m), 7.25 (1H, dd, $J=8, 10$ Hz), 7.15 (1H, s), 4.20 (3H, s), 3.39 (3H, s); 及び

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-メチルスルホニルピリミジン、m. p. 96.1~97.1°C。

C.

同様に、4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-メチルチオ-6-フェネチルピリミジンを、式(17)の他の化合物と置き換え、上記の製法7Aの方法に準じて、式(18)の他の化合物を製造した。

実施例1:

式(I)の化合物の製造

A. R^1 及び R^2 がメチル、 R^3 がナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である、式(I)の化合物の製造

1-ナフチルホウ酸0.382g、2-アミノ-4-クロロ-5,6-ジメチルピリミジン0.350g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の0.153g、エチルアルコール8ml、水4ml、1,2-ジメトキシエタン8ml、及び炭酸ナトリウム0.85gの不均一溶液を攪拌しながら、14時間還流加熱(約80°~90°C)した。次いで、反応溶液を室温に冷却して濾過し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下に留去し、生成した黄色固体を再結晶し、m.p. 213.5~215.1°Cの2-アミノ-5,6-ジメチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン0.213gを得た。

B.

同様に、2-アミノ-4-クロロ-5,6-ジメチルピリミジンを、式(4)の他の化合物と適宜置き換え、1-ナフチルホウ酸を、式(5)の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例1Aの方法に準じて、式(I)の以下の化合物を製造した:

2-アミノ-6-シクロペンチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン、m.p. 146.8~147.4°C;

2-アミノ-6-(ブター-2-イル)-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン、m.p. 109.6~110.8°C;

2-アミノ-6-(2-メチルプロピル)-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン、m.p. 147.0~151.5°C;

2-アミノ-6-(tert-ブチル)-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン、m.p. 161.0~161.3°C;

2-アミノ-6-ベンジル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン、

m. p. 147. 9~148. 2°C ;

2-アミノ-6-シクロブチル-4-(ナフター1-イル)ピリミジン、m. p. 147~148°C ;

2-アミノ-6-シクロプロピル-4-(ナフター1-イル)ピリミジン、m. p. 182. 8~184. 0°C ;

2-アミノ-4-(ナフター1-イル)-6-n-プロピルピリミジン、m. p. 119. 5~120. 5°C ;

2-アミノ-6-イソプロピル-4-(ナフター1-イル)ピリミジン、m. p. 124~126°C ;

2-アミノ-5-フルオロ-6-メチル-4-(ナフター1-イル)ピリミジン、m. p. 155~157°C ;

2-アミノ-6-エチル-4-(ナフター1-イル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 157~160°C ;

2, 6-ジアミノ-4-(ナフター1-イル)ピリミジン塩酸塩、m. p. > 290°C ;

2-アミノ-6-トリフルオロメチル-4-(ナフター1-イル)ピリミジン、m. p. 152~154°C ;

2-アミノ-4-(ナフター1-イル)-6-フェニルピリミジン塩酸塩、m. p. 232~236°C ;

2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン、m. p. 140. 6~141. 4°C ;

2-アミノ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-6-メチルピリミジン、m. p. 186. 1~187. 3°C ;

2-アミノ-4-(3-メトキシフェニル)-6-メチルピリミジン、m. p. 125. 8~129. 6°C ;

2-アミノ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)ピリミジン、m. p. 198. 5~199. 6°C ;

2-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン、m. p. 163. 8~165. 5°C ;

2-アミノ-4-(3, 5-ジクロロフェニル)-6-メチルピリミジン、m. p. 187. 0~187. 9°C;

2-アミノ-6-メチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジン、m. p. 122. 0~122. 8°C;

2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 226°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 152~155°C;

2-アミノ-4-(5-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 86~88°C;

2-アミノ-4-(2-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 205~206°C;

2-アミノ-4-(2-フルオロナフター-1-イル)-6-メトキシピリミジン塩酸塩、m. p. 189~190°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-メトキシピリミジン塩酸塩、m. p. >280°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン塩酸塩、m. p. 206. 1~208°C;

2-アミノ-6-tert-ブチル-4-(2-フルオロナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 230~233°C;

2-アミノ-4-(2-フルオロナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン、m. p. 149~150°C;

2-アミノ-4-(2-メチルナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 193~194°C;

2-アミノ-4-(6-メチルアセナフテン-5-イル)-6-メチルピリミジン、m. p. 198~199°C;

2-アミノ-6-シクロプロピル-4-(1H-インドール-4-イル)ピリミジン塩酸塩、m. p. >280°C;

2-アミノ-6-tert-ブチル-4-(1H-インドール-4-イル)ピリミ

ジン、m.p. 171~173°C ;

2-アミノ-4-(8-ヒドロキシメチルナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 206~208°C ;

2-アミノ-4-(1H-インドール-7-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m.p. 143~145°C ;

2-アミノ-4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m.p. 187. 1~190. 6°C ;

2-アミノ-6-シクロブチル-4-(1H-インドール-4-イル)ピリミジン、m.p. 225~226°C ;

2-アミノ-6-(3-メチルブチル)-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m.p. 151. 5~153°C ; 及び

2-アミノ-4-(4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-6-メチルピリミジン、m.p. 183~184°C。

C.

同様に、2-アミノ-4-クロロ-5, 6-ジメチルピリミジンを、式(4)の他の化合物と適宜置き換え、1-ナフチルホウ酸を、式(5)の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例1Aの方法に準じて、式(1)の他の化合物を製造した。

実施例2 :

式(1)の化合物の別の製造

A. R¹がn-プロピル、R²が水素、R³が4-フルオロナフター-1-イルであり、R⁴及びR⁵が水素である、式(1)の化合物の製造

テトラヒドロフラン10mlに溶解した1-ブロモ-4-フルオロナフタレン0. 5gの溶液を-78°Cに冷やし、攪拌しながら、窒素ガスの雰囲気下、n-ブチルリチウム(1. 6M、1. 53ml)を滴下した。この溶液を5分間攪拌した後、トリメトキシボラン0. 33mlを滴下した。反応溶液を室温まで昇温し、溶媒を減圧下に留去し、固体のジメトキシ-(4-フルオロナフター-1-イル)ボラン[式(7)の化合物]を得た。

得られた固体の物質をベンゼン5mlに溶解し、2-アミノ-4-クロロ-6-

n-プロピルピリミジン 0.381g、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)の0.100g及び2M炭酸ナトリウム水溶液6mlを加えた。不均質な溶液を1時間還流加熱(約80°~90°C)し、次いで室温に冷却し、酢酸エチルで希釈して濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒で溶出し、m. p. 136.9~137.4°Cの2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-n-プロピルピリミジン 0.110gを得た。

B.

同様に、1-ブロモ-4-フルオロナフタレンを、式(6)の他の化合物と適宜置き換え、2-アミノ-4-クロロ-6-n-プロピルピリミジンを、式(4)の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例2Aの方法に準じて、式(1)の以下の化合物を製造した:

2-アミノ-4-(4-クロロナフター-1-イル)-6-(2-メチルプロピル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 198.2~199.8°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-メチルプロピル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 191.3~193.0°C;

2-アミノ-4-(4-クロロナフター-1-イル)-6-エチルピリミジン、m. p. 142.7~143.2°C;

2-アミノ-4-(4-メチルナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 143.9~145.0°C;

2-アミノ-6-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 193~194°C;

2-アミノ-4-(4,5-ジメチルナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン、m. p. 194~195°C;

2-アミノ-4-(4,5-ジフルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 123~124°C;

2-アミノ-4-(4-クロロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 183.2~185.6°C;

2-アミノ-6-シクロプロピル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)ピ

リミジン、m.p. 150. 7~151. 5°C;

2-アミノ-6-シクロプロピルメチル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m.p. 128. 4~129. 4°C;

2-アミノ-6-シクロブチル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m.p. 168~171°C;

2-アミノ-4-(4, 5-ジフルオロナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 200°C;

2-アミノ-4-(1H, 3H-ベンゾ[d,e]イソクロメン-6-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 216~218°C;

2-アミノ-4-(アセナフター-5-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m.p. 167~168°C;

2-アミノ-6-メチル-4-(フェナントレン-9-イル)ピリミジン、m.p. 191. 3~191. 8°C;

2-アミノ-4-(4-メチルナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 175. 2~176. 6°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩、m.p. 156~158°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン・マレイン酸塩、m.p. 155~157°C;

2-アミノ-6-エチル-4-(2-メチル-4-フルオロナフター-1-イル)ピリミジン、m.p. 121~122°C;

2-アミノ-4-(アセナフター-5-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 211~213°C;

2-アミノ-4-(イソキノリン-4-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 212. 0~213. 5°C;

2-アミノ-4-(キノリン-8-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 194. 8~195. 5°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)ピリミジン、m.p. 203. 4~204. 1°C;

2-アミノ-6-エチル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 198~199°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩、m. p. 238.3~238.6°C; 及び

2-アミノ-4-(2-メチルナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩、m. p. 216.6~219.4°C。

C.

同様に、1-ブロモ-4-フルオロナフタレンを、式(6)の他の化合物と適宜置き換え、2-アミノ-4-クロロ-6-n-プロピルピリミジンを、式(4)の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例2Aの方法に準じて、式(I)の他の化合物を製造した。

実施例3:

式(I)の化合物の別の製造

A. R^1 がメチル、 R^2 が水素、 R^3 が6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である、式(I)の化合物の製造

6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン1.33g、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン1.00g、硫酸0.6g、及び水100mlを含むフラスコを、蒸気浴上で2時間加熱した。次いで、反応溶液を室温に冷やし、溶液が塩基性(pH8~9)になるまで水酸化アンモニウムを加えた。溶液から沈殿した固体を濾集し、エチルアルコールから再結晶して、m. p. 175.2~175.9°Cの2-アミノ-4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6-メチルピリミジン0.93gを得た。

B.

同様に、6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを、式(8)の他の化合物と適宜置き換え、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジンを、式(4)の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例3Aの方法に準じて、式(I)の以下の化合物を製造した:

2-アミノ-4-(6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-

イル) -6-メチルピリミジン、m. p. 156~157°C;

2-アミノ-6-クロロ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) ピリミジン塩酸塩、m. p. >180°C (分解);

2-アミノ-4-(インドール-1-イル) -6-メチルピリミジン塩酸塩、m. p. 256~260°C;

2, 6-ジアミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) ピリミジン2塩酸塩、m. p. 196~197°C;

6-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -9H-プリン-2-イルアミン、m. p. 203. 5~204. 0°C;

2-アミノ-4-(2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -6-メチルピリミジン、m. p. 141~144°C;

2-アミノ-4-(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -6-トリフルオロメチルピリミジン、m. p. 175. 6~177. 5°C;

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -6-エチルピリミジン、m. p. 141. 4~142. 1°C;

2-アミノ-6-メチル-4-(6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) ピリミジン、m. p. 170. 6~171. 4°C;

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -6-トリフルオロメチルピリミジン、m. p. 162~164°C;

2-アミノ-4-(6-フルオロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -6-メチルピリミジン、m. p. 154. 9~155. 6°C;

4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -2-(メチルアミノ) ピリミジン;

[2-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) ピリミジン-4-イル] メチルアミン;

2-アミノ-6-メチル-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] アゼピン-1-イル) ピリミジン、m. p. 182. 6~184. 2°C;

2-アミノ-4-(7, 8-ジヒドロ-6H-5-オキサー-9-ベンゾシクロヘプテン-9-イル) -6-メチルピリミジン、m. p. 189. 9~192. 0°C

2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]オキサジン-4-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 177.7~178.5℃;

2-アミノ-4-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 247.7~248℃;

2-アミノ-4-(2-メチル-2,3-ジヒドロインドール-1-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 182.9~183.4℃;

2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩、m.p. 261.5~262.3℃;及び

2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-2-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 142.2~143.3℃。

C. R^1 がクロロ、 R^2 が水素、 R^3 が4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である、式(1)の化合物の製造

1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(2.66g、20mmol)と2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン(3.30g、20mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)の20mlに溶解し、この溶液を24時間70~90℃に加熱した。DMFを減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルを加えて還流し、固形物4.0gを得た;この固形物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンで溶出して、m.p. 167.1~167.5℃の2-アミノ-6-クロロ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)ピリミジン400mg;m.p. 179℃(分解)の2-アミノ-6-クロロ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)ピリミジンを得た。

D.

同様に、6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを、式(8)の他の化合物と適宜置き換え、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジンを、式(4)の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例3A又は3Cの方法に準じて、式(1)の他の化合物を製造した。

実施例4:

式 (I) の化合物の別の製造

A. R^1 が N, N-ジエチルアミノ、 R^2 が水素、 R^3 が 3, 4-ジヒドロ-2H-
—

キノリン-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である式 (I) の化合物の製造

エチレングリコール 5ml に溶解した 2-アミノ-6-クロロ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) ピリミジン 250mg の溶液に、過剰のジエチルアミンを加え、この混合物を 2 日間 100°C に加熱した。粗生成物をクロマトグラフィーに付して精製し、固形物 300mg を得た。この固形物を塩酸-エタノールで処理して、m. p. 167~170°C の 2-アミノ-6-ジエチルアミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) ピリミジン塩酸塩を得た。

B.

同様に、ジエチルアミンを、式： HNR^6R^7 の他のアミンと適宜置き換え、2-アミノ-6-クロロ-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) ピリミジンを、 R^1 がクロロである式 (I) の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例 4 A の方法に準じて、 R^1 が $-\text{NR}^6\text{R}^7$ である式 (I) の他の化合物を製造した。

実施例 5 :

式 (I) の化合物の別の製造

A. R^1 が、メチル、 R^2 が水素、 R^3 が 1H-インドール-4-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である、式 (I) の化合物の製造

4-アセチルインドール 0. 101g を酢酸エチル 5ml 中で還流した。この還流溶液に、薄層クロマトグラフィー分析で原料が完全に消失するまで、水素化ナトリウム (0. 20g、60% 鉱油分散剤) を少しずつ加えた。反応混合物に水を加えて反応を停止し、pH 3 の酸性とした。酢酸エチル層を乾燥 (硫酸マグネシウム) して濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (4 : 1) の混合溶媒で溶出して、m. p. 104~105°C の式 (11) の化合物、1-(1H-インドール-4-イ

ル) -1, 3-ブタンジオン 0.104 g を得た。

B.

1-(1H-インドール-4-イル)-1, 3-ブタンジオン 0.096 g を、グアニジンカーボナート 0.070 g と混合し、この混合物を 3 時間 150°C に

加熱した。追加のグアニジンカーボナート 0.070 g を加え、更に 2 時間加熱を続けた。反応混合物に酢酸エチルを加え、加温して濾過し、酢酸エチル層を濃縮して固形物 0.09 g を得た。シリカゲルを担体としたフラッシュクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル (1:1) の混合溶媒で溶出して、m. p. 242~243.5°C の 2-アミノ-4-(1H-インドール-4-イル)-6-メチルピリミジン 0.029 g を得た。

C.

同様に、上記の工程 5 A において、4-アセチルインドールを 1-アセチルナフタレンと置き換え、工程 B において、グアニジンカーボナートを 1-アルギニンと置き換え、実施例 5 A 及び 5 B の方法に準じて、m. p. 264~266°C の 2-アミノ-5-(6-メチル-4-ナフター-1-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ペンタン酸を製造した。

D.

同様に、工程 5 A において、4-アセチルインドールをエチル (1-ナフトイル)アセタートと置き換え、実施例 5 A 及び 5 B の方法に準じて、m. p. 270~272°C の 2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩を製造した。

E.

同様に、1-(1H-インドール-4-イル)-1, 3-ブタンジオンを、1-(3-クロロフェニル)-1, 3-ブタンジオンと置き換え、上記の実施例 5 B の方法に準じて、m. p. 131.6~132.3°C の 2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-6-メチルピリミジンを製造した。

F. R¹がメチル、R²が水素、R³が2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキ

シン-5-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である、式(1)の化合物の製造

1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-5-イル)エタノン1.2gを酢酸エチル20mlに溶解し、水素化ナトリウム(0.33g、60%鉱油分散剤)を加えた。反応混合物を一夜80℃に加熱し、水を加えて反応を停止し、二酸化炭素で中和して1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-5-イル)ブタン-1,3-ジオン0.37gを油状生成物として得た。

1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-5-イル)ブタン-1,3-ジオン0.37gを、グアニジンカーボナート0.22gと混合し、この混合物を1時間135℃に加熱した。暗黒色の生成物を塩化メチレンに溶解し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/ヘキサン(3:2)の混合溶媒で溶出して固形物0.16gを得、塩酸-エタノールで処理することによってm.p. 240~242℃の2-アミノ4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-5-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩0.125gを得た。

G. R^1 及び R^2 が水素、 R^3 が1-メチルインドール-3-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である、式(1)の化合物の製造

3-アセチル-1-メチルインドール0.870gを無水エタノール3mlに溶解し、この溶液に還流温度で、エタノール3mlに溶解したtert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン(プレデレック試薬)0.960gを加えた。この溶液を2日間還流し、溶媒を室温で減圧下に留去した。残渣にヘキサン/酢酸エチル(7:3)の混合溶媒を加えて摩砕し、固形物0.094gを得た。

この固形物をグアニジンカーボナート0.037gと混合し、この混合物を14時間120℃に加熱した。反応混合物を温無水エチルアルコールに溶解して濾過し、再結晶して白色結晶性の固体として2-アミノ-4-(1-メチルインドール-3-イル)ピリミジン0.039gを得た。結晶性固体を塩酸-エチルアルコールで処理し、塩をエタノールから再結晶して、m.p. 274~276℃の2-アミノ-4-(1-メチルインドール-3-イル)ピリミジン塩酸塩0.0098gを得た。

H.

R^1 がイソプロピル、 R^2 が水素、 R^3 が4, 7-ジフルオロナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である式(1)の化合物の製造

1-(4, 7-ジフルオロナフター-1-イル)エタノン(0.150g, 0.72mmol)を無水ジオキサン1mlに溶解し、0°Cに冷却した。水素化ナトリウム(0.145g, 3.6mmol、60重量%分散剤)を加え、反応混合物を1時間室温で攪拌した。エチルイソブチラート(1.0ml、7.2mmol)を一度

に加え、反応溶液を15分間還流加熱した。室温に冷やした後、反応混合物を10%塩酸中に注加し、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーに付して精製して、1-(4, 7-ジフルオロナフター-1-イル)-4-メチルペンタン-1, 3-ジオン(0.120g, 72%)を得た。

I.

1-(4, 7-ジフルオロナフター-1-イル)-4-メチルペンタン-1, 3-ジオン(0.114g, 0.5mmol)を、グアニジンカーボネート(0.180g, 0.5mmol)と混合し、6時間150°Cに加熱した。反応混合物を室温に冷やし、カラムクロマトグラフィーによって直接精製して、m.p. 103~105°Cの2-アミノ-4-(4, 7-ジフルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン(0.052g, 34%)を得た。

J.

同様に、工程5Hにおいて、1-(4, 7-ジフルオロナフター-1-イル)エタノンを、1-(4, 6-ジフルオロナフター-1-イル)エタノン、1-(4, 8-ジフルオロナフター-1-イル)エタノン、1-(4-メトキシナフター-1-イル)エタノン、又は1-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)エタノンと置き換え、工程5Iにおいて、エチルイソブチラートを、4, 4-ジメチル-3-オキソペンタノアート又はエチル2-フルオロイソブチラート、及びグアニジンを置換したグアニジン塩と適宜置き換え、実施例5H及び5Iの方法に準じて、以下の化合物を製造した：

2-アミノ-4-(4, 6-ジフルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 136~138°C;

2-アミノ-4-(4, 8-ジフルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 216~219°C;

2-アミノ-4-(4-メトキシナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 196~197°C;

2-アミノ-6-tert-ブチル-4-(4-メトキシナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 219~220. 5°C;

2-アミノ-4-(1H-インドール-4-イル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 211~212°C;

2-アミノ-4-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 128~130°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)ピリミジン、m. p. 135. 5~137. 0°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 186. 6~187. 8°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-2-メチルアミノピリミジン、m. p. 149~151°C;

2-アミノ-4-(4-メトキシナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩、m. p. 247. 0~249. 5°C;

2-アミノ-6-エチル-4-(4-メトキシナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 218. 5~218. 9°C; 及び

2-アミノ-4-(4, 6-ジフルオロナフター-1-イル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)ピリミジン塩酸塩、m. p. 129. 6~131. 3°C。

実施例6:

式(I)の化合物の別の製造

A. R^1 がクロロ、 R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である式(I)の化合物の製造

2-アミノ-6-ヒドロキシ-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン900mgを、オキシ塩化リン2.5mlに溶解したクロロスルホン酸0.05mlの溶液に加え、この混合物を95℃で6時間攪拌した。反応混合物を碎氷上に注加して炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。粗生成物70mgをシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付して塩化メチレンで溶出し、塩酸-エタノールで処理して、m.p. 248~250℃の2-アミノ-6-クロロ-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩25mgを得た。

B.

R^1 及び R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素であ

る式(I)の化合物の製造

2-アミノ-6-クロロ-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン170mgを、0℃でメチルアルコール10mlに溶解した。この溶液に、10%パラジウム-活性炭70mg及び20%水酸化ナトリウム水溶液の約1mlを加え、1時間水素化(1気圧)して2-アミノ-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン80mgを固体として得た。この固形物を塩酸/エチルアルコールで処理し、m.p. 181~184℃の2-アミノ-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩25mgを得た。

実施例7:

式(I)の化合物の別の製造

A. R^1 がメトキシ、 R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である式(I)の化合物の製造

二硫化炭素15gに溶解した1-アセトナフタレン33gを、エーテル400ml中に1Mカリウムtert-ブトキシドの195mlを含む12℃の溶液に15分かけて加えた。反応混合物の温度を室温まで昇温し、10~12℃に再び冷却した後、沃化メチル55.0gを45分かけて滴下した。反応混合物の温度を16時間かけて室温に戻し、濾過して濃縮した。残渣をメチルアルコール125mlから再結晶して、m.p. 73~79℃の3,3-(ビス-メチルスルファニル)-(1-ナフター-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン20.1gを得た。

B.

3, 3-(ビス-メチルスルファニル)-(1-ナフタレン-1-イル)プロパー2-エン-1-オン 1.28gを、水素化ナトリウム(640mg) 60%鉍油分散剤)とグアニジンカーボナート630gのメタノール溶液10mlに加えた。反応混合物を6時間還流した後、酢酸エチル中に注加し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水、及び食塩水で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、約5mlに濃縮して、m.p. 159.6~159.8°Cの2-アミノ-6-メトキシ-4-(ナフター-1-イル)ピリミジンを結晶性固体として得た。結晶性固体を塩酸-エチルアルコールで処理して、m.p. 184~185°Cの2-アミノ-4-メトキシ-6-(ナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩300mgを得た。

C.

同様に、メタノール性溶液を、相当するアルコール(エチレングリコール、イソプロピルアルコール、エチルアルコール)に置き換え、上記の実施例7Bの方法に準じて、式(1)の以下の化合物を製造した:

2-アミノ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m.p. 199~201°C;

2-アミノ-6-イソプロピルオキシ-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m.p. 165~167°C; 及び

2-アミノ-6-エトキシ-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン塩酸塩、m.p. 194~195°C。

D. R^1 がメチルチオ、 R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である式(1)の化合物の製造

3, 3-(ビス-メチルスルファニル)-(1-ナフター-1-イル)プロパー2-エン-1-オン 1.13gを、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)の10ml中に懸濁した水素化ナトリウム(0.38g、60%鉍油分散剤)とグアニジンカーボナート0.40gの混合物に室温で加えた。1時間後、反応混合物を5時間150°Cに加熱した。抽出操作の後、粗生成物をシリカゲルを用いたクロマトマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル(6:1)の混合溶媒で溶出し、2-アミノ-4-メチルチオ-6-(1-ナフチル)ピリミジン140mg

を得た。遊離の塩基を塩酸-エチルアルコールで処理して、m. p. 255~259 °C (分解) の2-アミノ-6-メチルチオ-4-(1-ナフチル) ピリミジン 80mgを得た。

実施例 8 :

式 (I) の化合物の別の製造

A.

R^1 がイソプロピル、 R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イル、 R^4 がエチルであり、 R^5 が水素である、式 (I) の化合物の製造

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-メチルスルホニルピリミジン (0.100 g, 0.29 mmol) を、エタノール 1 ml に溶解

したエチルアミン (0.33 ml, 5.8 mmol) の溶液に加えた。反応容器を超音波浴に入れ、45 °C の浴温で 6 時間処理した。エタノールを減圧下に留去して粘稠な油状物質を得た。この油状物質をエタノールと水の混液から結晶化し、m. p. 77~78 °C の2-エチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン (49%) を得た。

B.

同様に、エチルアミンを式: NHR^4R^5 の他のアミンと置き換え、4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-メチルスルホニルピリミジンを、式 (18) の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例 8 A の方法に準じて、式 (I) の以下の化合物を製造した:

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-ヒドラジノ-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 141~145 °C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン・フマル酸塩、m. p. 196.1~196.6 °C;

2-(2-メトキシエチルアミノ)-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 87.1~87.7 °C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-n-プロピルアミノピリミジン、m. p. 99.6~99.9 °C;

2-アリルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 92. 8~93. 4°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン、m. p. 70~72°C;

2-ベンジルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 73~74°C;

2-シクロプロピルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 100. 1~100. 8°C;

2-(ヒドロキシエチルアミノ)-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 70~71°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-モルホリノピリミジン、m. p. 81~83°C;

2-ブチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 87~88°C;

2-ブチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩、m. p. 137~139°C;

2-ジメチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 41~42°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-メチルアノピリミジン、m. p. 115~116°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-ヒドロキシ-2-フェネチル)-2-メチルアミノピリミジン、m. p. 138. 1~139. 2°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-フェネチル-2-メチルアミノピリミジン塩酸塩、m. p. 130. 7~131. 2°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-イソプロピルアミノ-6-メトキシピリミジン塩酸塩、m. p. 191. 3~191. 6°C;

2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン塩酸塩、m. p. 176. 5°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-(メチルアミノ)エチルアミノピリミジン塩酸塩、m.p. 152~153°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-2-(メチルアミノ)エチルアミノピリミジン塩酸塩、m.p. 125~130°C;

2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-メトキシピリミジン塩酸塩、m.p. 191.3~191.6°C;

6-tert-ブチル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-メチルアミノピリミジン、m.p. 129.4~130.0°C;

2-ベンジルアミノ-6-tert-ブチル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)ピリミジン、m.p. 106.2~106.9°C;

6-tert-ブチル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-イソプロピルアミノピリミジン臭化水素酸塩、m.p. 196.5~197.2°C;

6-tert-ブチル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-(2-メトキシエチル)アミノピリミジン塩酸塩、m.p. 114.5~117.8°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-(ピリジン-4-イル)メチルアミノピリミジン、m.p. 149.1~149.5°C;

2-(2-アミノ)エチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン・フマル酸塩、m.p. 172.4~172.6°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)メチルアミノピリミジン塩酸塩、m.p. 65~67°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2-フリル)メチルアミノ-6-イソプロピルピリミジン・ナトリウム、m.p. 72.7~73.8°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-(2-ヒドロキシ)エチルアミノ-6-イソプロピルピリミジン・マレイン酸塩、m.p. 101.9~104.1°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノ-6-イソプロピルピリミジン臭化水素酸塩、m.p. 115.3~11

6. 7°C ;

2-(1,3-ジヒドロキシプロパー-2-イル)アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン・マレイン酸塩、m.p. 125

. 3~126. 6°C ;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-メトキシ)エチルピリミジン・マレイン酸塩、m.p. 94~100°C ;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-フェネチルピリミジン・マレイン酸塩、m.p. 145~146°C ; 及び

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-(2-ヒドロキシ)エチルアミノ-6-イソプロピルピリミジン・臭化物。

C.

同様に、エチルアミンを、式： NHR^4R^5 の他のアミンと適宜置き換え、4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-メチルスルホニルピリミジンを、式(18)の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例8Aの方法に準じて、式(1)の他の化合物を製造した。

D.

R^1 がイソプロピル、 R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イル、 R^4 がフェニルであり、 R^5 が水素である式(1)の化合物の別の製造

式(1)の化合物を、溶媒を用いずに120°Cの高温で4-(フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-メチルスルホニルピリミジンをアニリンと処理することによって選択的に製造し、m.p. 85.7~86.3°Cの4-(フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-フェニルアミノピリミジンを得た。

実施例9 :

式(1)の化合物のN-オキシドの製造

A.

R^1 がメチル、 R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である式(1)の化合物のN-オキシドの製造

2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン0.28gを、0℃でクロロホルム15mlに溶解し、この溶液に、m-クロロ過安息香酸0.54gを5分間かけて少しずつ加えた。添加終了後、反応溶液を30分間40℃に加温した。反応溶液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、1M水酸化ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄した。クロロホルム層を乾燥(硫酸ナトリウム)して濃縮した；固体の残渣をエチルアルコール/ジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶して、m.p. 228.7~229.5℃の2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン-1-N-オキシド0.07gを得た。

B.

同様に、2-アミノ-6-メチル-6-(ナフター-1-イル)ピリミジンを、式(1)の他の化合物と置き換え、上記の実施例9Aの方法に準じて、式(1)の以下のN-オキシドを製造した：

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-3-N-オキシド、m.p. 188~189℃；

2-アミノ-6-tert-ブチル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)ピリミジン-3-N-オキシド、m.p. 188.6~190.9℃；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-1-N-オキシド塩酸塩、m.p. 207~208℃；

2,6-ジアミノ-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン-1-N-オキシド、m.p. 254.1~255.5℃；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-1-N-オキシド、m.p. 153~155℃；

2-アセチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-1-N-オキシド、

¹HNMR (200 MHz) τ : 1.39 (d, 6H), 2.5

1 (s, 3H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 3H), 8.10-8.23 (m, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H)；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-3-N-オキシド、m. p. 188~189°C; 及び

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-2-メチルアミノ-1-N-オキシド、m. p. 181~182. 5°C.

C.

同様に、2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジンを、式(I)の他の化合物と置き換え、上記の実施例9Aの方法に準じて、式(I)の他のN-オキシドを製造した。

実施例10:

R^1 がヒドロキシアシル又はアルケニルである式(I)の化合物の製造

A.

R^1 が1-ヒドロキシ-1-メチルエチル又はイソプロペニル、 R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である、式(I)の化合物の製造

無水トリフルオロ酢酸(0.211ml、1.50mmol)を、塩化メチレン5mlに溶解した2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-3-N-オキシド(0.148g、0.498mmol)の溶液に室温で加え、室温で48時間攪拌した後、1N水酸化ナトリウム水溶液中に注加

した。有機層を分離して減圧下に濃縮し、分取用薄層クロマトグラフィーによって精製して、m. p. 181~184°Cの2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリミジン(0.043g、29%); 及びm. p. 138~140°Cの2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロペニルピリミジン(0.051g、36%)の混合物を得た。

B.

同様に、2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-3-N-オキシドを、式(I)の他の化合物のN-オキシドと置き換え、上記の実施例10Aの方法に準じて、 R^1 がヒドロキシアシル又は

アルケニルである式 (I) の他の化合物を製造した。

実施例 11 :

式 (I) の他の化合物から式 (I) の化合物の製造

A. R^4 がアセチルであり、 R^5 が水素である式 (I) の化合物の製造

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン 0.5 g を無水酢酸 10 ml に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン 0.125 g を加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、 $75^{\circ} \sim 80^{\circ}\text{C}$ で合計 4 時間加熱し、減圧下に濃縮乾固した。残渣を水と酢酸エチルとの間に分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することによって、ジアセチル化合物を油状物質として単離し、メタノール 20 ml に溶解した。この溶液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 2 ml を加えて一夜攪拌した。溶媒を濃縮乾固することによって生成したモノアセチル誘導体を単離し、真空中で完全に乾燥した。残渣を沸騰ヘキサンに溶解し、少量の不溶性物質から傾瀉して分離し、結晶化させて、m. p. $115.4 \sim 116.7^{\circ}\text{C}$ の 2-アセチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンを得た。

B. R^4 及び R^5 がメタンスルホニルである、式 (I) の化合物の製造

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン 0.374 g をジクロロメタン 25 ml に溶解し、 0°C に冷やした。この溶液に、トリエチルアミン 0.5 ml を加え、ジクロロメタン 5 ml に溶解したメ

タンスルホニルクロリド 0.5 ml の溶液を滴下した。この混合物を 15 分間攪拌した後、更にトリエチルアミン 0.25 ml 及びメタンスルホニルクロリド 0.12 ml を順次加え、15 分後、この操作を反復した。薄層クロマトグラフィーは単一の新しい生成物を示した。反応混合物を濃縮乾固し、シリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/ヘキサン (1 : 9) の混合溶媒で溶出した。無色の結晶性物質をヘキサン/エーテルの混合溶媒から再結晶し、m. p. $143.8 \sim 144.2^{\circ}\text{C}$ の 2-(ビス-メタンスルホニル)アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン 354 mg を得た。

C. R^4 がメタンスルホニルであり、 R^5 が水素である、式 (I) の化合物の製造

上記の実施例 10B の生成物：2-（ビス-メタンスルホニル）アミノ-4-（4-フルオロナフター-1-イル）-6-イソプロピルピリミジン 0.204g をメタノール 5ml に溶解し、室温で 2.5N 水酸化ナトリウム溶液 0.2ml で処理した。反応混合物を 1 時間室温で攪拌し、1N 塩酸と酢酸エチルとの間に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固し、ヘキサン-エーテルの混合溶媒から再結晶して、m. p. 276~276.9°C（273°C で半融分解）の 2-（メタンスルホニル）アミノ-4-（4-フルオロナフター-1-イル）-6-イソプロピルピリミジンを結晶性物質として得た。

D. R^4 がフェニルアミノカルボニルであり、 R^5 が水素である式 (I) の化合物の製造

2-アミノ-4-（4-フルオロナフター-1-イル）-6-イソプロピルピリミジン 288.3mg をベンゼン 50ml に溶解し、フェニルイソシアナート 119.1mg を加えた。反応混合物を 48 時間還流加熱し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル（8:2）の混合溶媒で溶出し、m. p. 117~178°C の 4-（4-フルオロナフター-1-イル）-6-イソプロピル-2-フェニルウレイドピリミジン 49.1mg を得た。

実施例 11：

この実施例は、式 (I) の活性化合物、例えば 2-アミノ-4-（4-フルオロナフター-1-イル）-6-イソプロピルピリミジンを含む経口投与用の代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

成分	1錠当りの量、mg
活性化合物	200
ラクトース、噴霧乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	2

上記の成分を混合し、硬質ゼラチンカプセルに封入した。

実施例 1~10 によって製造された化合物のような、式 (I) の他の化合物は

、この実施例の経口的に投与される製剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例 12 :

この実施例は、式 (I) の活性化合物、例えば 2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンを含む経口投与用の代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

成分	1錠当りの量、mg
活性化合物	400
コーンスターチ	50
ラクトース	145
ステアリン酸マグネシウム	5

上記の成分を十分に混合し、単一刻み目型錠剤に成形した。

実施例 1~10によって製造された化合物のような、式 (I) の他の化合物は、この実施例の経口的に投与される製剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例 13 :

この実施例は、式 (I) の活性化合物、例えば 2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンを含む代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

以下の成分を有する経口用乳剤を製造した。

成分	
活性化合物	1. 0g
フマル酸	0. 5g
塩化ナトリウム	2. 0g
メチルパラベン	0. 1g
グラニュー糖	25. 5g
ソルビトール (70%溶液)	12. 85g
ビーガムK (Vanderbilt Co.)	1. 0g
香料	0. 035ml
着色料	0. 5mg
蒸留水	適宜加えて100ml とする

実施例1～10によって製造された化合物のような、式(I)の他の化合物は、この実施例の経口的に投与される製剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例14：

この実施例は、式(I)の活性化合物、例えば2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンを含む経口投与用の代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

以下の成分を有し、4のpHに緩衝された注射剤を製造した。

成分	
活性化合物	0. 2g
酢酸ナトリウム緩衝液 (0. 4M)	2. 0ml
HCl (1N)	適宜加えて pH4 とする
水 (蒸留、滅菌)	適宜加えて 20ml とする

実施例1～10によって製造された化合物のような、式(I)の他の化合物は、この実施例の注射剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例15：

この実施例は、式(I)の活性化合物、例えば2-アミノ-4-(4-フルオ

ロナフター１－イル)－６－イソプロピルピリミジンを含む局所使用の代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

成分	グラム
活性化合物	0. 2～1 0
スパン 6 0	2
トウイーン 6 0	2
鉱油	5
ペトロラタム	1 0
メチルパラベン	0. 1 5
プロピルパラベン	0. 1 5
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0. 0 1 1
水	適宜加えて1 0 0とする

水を除いて上記の成分全部を混合し、攪拌しながら6 0℃に加熱した。次いで、激しく攪拌しながら十分な量の水を6 0℃で加えて、成分を懸濁させ、水を適宜加えて1 0 0 gとした。

実施例1～1 0によって製造された化合物のような、式(1)の他の化合物は、この実施例の局所用製剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例1 6：

この実施例は、式(1)の活性化合物、例えば2－アミノ－4－(4－フルオロナフター１－イル)－６－イソプロピルピリミジンを含む代表的な製薬学的学製剤の製法を例示する。

以下の成分を有する、総量が2. 5グラムの坐剤を製造した。

成分	
活性化合物	5 0 0 mg
ワイテソルH－1 5 *	残余量

*：飽和した植物脂肪酸のトリグリセリド；Riches-Nelson, Inc., New York, N. Y. の製品)

実施例 1～10 によって製造された化合物のような、式 (I) の他の化合物は、この実施例の坐剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例 17 :

クローン化ラット 5-HT_{2B} 受容体結合アッセイ

[³H] 5-HT で放射性標識したクローン化 5-HT_{2B} 受容体を利用した試験管内での結合アッセイを以下に記載する。

クローン化した 5-HT_{2B} 受容体を発現するマウス NIH 3T3 繊維芽細胞を、O₂/CO₂ (95/5%) 中、10% 胎児ウシ血清及び 250 µg/ml G418 を含む培地 (Dulbecco's Modified Eagle medium) で保存した。細胞を、リン酸緩衝生理食塩水 (カルシウム/マグネシウムを含まない) 中の 2mM EDTA を用いて採取し、遠心分離 (500g) した。細胞ペレットは、ポリトロン P10 破砕器 (調節点 5、5 秒) を用いて均質化緩衝液 (トリス、50mM; Na₂EDTA、5mM) 中で均質にし、ホモジェネートを、SS34 ローターの付いた Sorvall/Dupont RC5C 遠心分離器 (30,000~48,000g、15 分) を用いて 19,500rpm で遠心分離した。ペレットを均質化緩衝液中で均質にし (調節点 5、5 秒)、ホモジェネートを遠心分離した (30,000~48,000g、15 分)。このペレットを再懸濁緩衝液 (トリス、50mM; EDTA、5mM) 中で均質にし、ホモジェネートを遠心分離 (30,000~48,000g、15 分) した。このペレットを少量の再懸濁緩衝液中で均質にして (調節点 5、5 秒) 約 1.5×10^8 cells/ml を得た。膜は 1ml の部分に分離し、-70°C で保存した。

膜を室温で解凍し、アッセイ緩衝液 (塩化カルシウム 2H₂O、4.5mM; トリス、50mM; 0.1% アスコルビン酸) で希釈した。特異的結合は、アッセイ管当たり 1.5×10^6 細胞との全結合の少なくとも 90% であった。膜を均質にし (調節点 5、5 秒)、次いで、ホモジェネートを、[³H] 5-HT (2×10^{-10} M)、テスト化合物 (1×10^{-10} — 1×10^{-4} M) 及びアッセイ緩衝液 (適宜加えて 500 µl とする) を含むアッセイ管に加えた。このアッセイ混合物を 40°C で 2 時間培養した後、Brandel 細胞収穫器を用いて、0.1% ポリエチレンイミンで予め処理したガラス繊維のフィルターマットで濾過した。アッ

セイ管を

冷アッセイ緩衝液で洗い、吸引空気によってフィルター上で10秒間乾燥した。フィルター上に保持された放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。テストした各々の化合物について、結合の50%阻害を生じる濃度は、繰り返しの曲線あてはめ法を用いて決定した。

実施例17を続行し、この発明の化合物は、5-HT_{2B}受容体に親和性を有することが判った。

実施例18：

5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}受容体結合法

選択性を証明するために、5-HT_{2B}受容体への高い親和性を有するリガンドが、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}受容体で計数スクリーニングされた受容体結合法を以下に記載する。

5-HT_{2A}受容体を、ヒト皮質、クローンヒト5-HT_{2A}受容体を発現するCos-7細胞及びラット5-HT_{2A}受容体を発現するNIH-3T3細胞において、³H] ケタンセリンで標識した。競争結合試験のためには、リガンド濃度は約0.1nMであった。飽和結合試験のためには、放射性リガンド濃度は0.01nM～2.0nMの範囲であった。アッセイは、50mMトリス塩酸、4mM塩化カルシウム、及び0.1%アスコルビン酸を含むアッセイ緩衝液（4℃でpH7.4）の0.5ml中で行なった。非特異的結合は10mMの無標識ケタンセリンで定義付けた。32℃での60分培養後、0.1%ポリエチレンジアミンで処理したフィルターで膜を採取し、結合した放射能を測定した。

ヒト5-HT_{2B}受容体は、上記のようにCos-7細胞で標識した、但し、放射性リガンドは³H] 5-HTであり、アッセイ緩衝液は10mMパルギリン及び0.1%アスコルビン酸を含んでいた。競争結合試験のためには、放射性リガンド濃度は約0.4nMであったが、飽和結合試験のためには、³H] 5-HT濃度は0.05～8nMの範囲であった。非特異的結合は10mM 5-HTで定義付けた。4℃で120分培養した。

5-HT_{2C}受容体は、脈絡叢、ヒト5-HT_{2C}受容体を発現するCos-7細胞

胞及びラット5-HT_{2C}受容体を表現するNIH-3T3において標識した。放射性リガンドが[³H]メスレルギンであることを除いて、5-HT_{2A}受容体

について記載したのと同様に、アッセイを行なった。競争試験のためには放射性リガンド濃度は約0.2 nMであったが、飽和結合試験のためには濃度は0.1 ~ 18 nMであった。非特異的結合は、10 μ M無標識メスレルギンで定義付けた。

4パラメーター算定式及び繰返し曲線あてはめ法を用いて、競争放射性リガンド結合データを分析し、IC₅₀及びヒル(Hill)曲線の評価を得た。次いで、飽和結合試験から決定したK_d値を、阻害の解離定数(K_i)を算定するのに使用した。

実施例18を続行し、この発明の化合物は、5-HT_{2B}受容体に親和性を有することが判った。

実施例19:

5-HT_{2B}受容体組織に基づいた機能性アッセイ

ラットの胃底部の縦走筋における5-HT受容体(推定上の5-HT_{2B})を特徴付ける生体外での機能性アッセイを以下に記載する。

ラットの胃底部を、Baxterら[Brit. J. Pharmacol., 112, 323-331(1994)]によって報告されたように調製した。縦走筋の条片を雄性のSprague Dawleyラットの胃底部から得た。粘膜を除去し、条片を酸化されたタイロード溶液中に1gの静止張力で懸垂した。温度を37°Cに維持し、実験はパルギリン(100 μ M)の存在下に行なった。

拮抗作用をテストするため、5-HTに対する濃度-反応曲線を、推定上の拮抗剤の存在又は不存在下に作成した。拮抗剤の親和性を測定するのにShildプロットを作成した。作用薬をテストするためには、単離した組織条片に及ぼすテスト化合物単独の作用を定量化した。

本発明の化合物は、この方法でテストした時、5-HT_{2B}受容体で拮抗剤であることが判った。

実施例20:

不安緩解行動アッセイ

異常で明るく照明された環境に暴露された時、マウスの本来の不安に薬剤が影響を及ぼす程度を測定することによって不安緩解活性を測定する生体内での方法を以下に記載する。

実験に使用されたことのない雄性のC5B1/6Jマウス(18-20g)を、音、温度及び湿度を調節した居住区域で1群10頭で飼養した。飼料及び水を自由に摂取させた。午前6:00に点灯して午後6:00に消灯する、12時間明と12時間暗のサイクルでマウスを飼育した。全部の試験は、現場に到着してから少なくとも7日後に開始した。

探査における変化を見いだす自動装置はOmni-Tech Electronics Columbus Ohioから入手し、前記のKilfoilらが記載しているCrawley and Goodwin (1980)の装置に類似したものである。簡単に云えば、部屋はプレキシガラス製の箱(44×21×21cm)よりなり、黒色のプレキシガラス製の隔壁で二つの部屋に分けられている。二つの部屋を分ける隔壁は、マウスが容易に通過し得る13×5cmの開口部を有している。暗い部屋には明るい側面と白い床がある。部屋の上に置かれた蛍光灯(40watt)が唯一の照明である。Digiscan Animal Activity Monitor System RXYZCM16 (Omni-Tech Electronics社の製品)がテスト部屋内のマウスの探査活動を記録した。

試験の開始に先立ち、マウスを実験の環境に60分間順応させた。テスト化合物又は賦形薬の何れかをマウスに腹腔内注射(i.p.)した後、15分間の処置後の期間にマウスを収容ケージに戻した。次いで、マウスを明るい部屋の中心に入れて10分間モニターした。

不安緩解は、明るい区域での探査活動における全般的増加として見られる。探査活動における増加は、増加した潜在期(最初にマウスが明るい区域に置かれた時、暗い部屋に移動する時間)、連続往復活動における増加、増加又は不変の歩行移動活動(横切ったグリッドラインの数)、及び暗い区域で費やす時間の減少を反映する。

本発明の化合物は、この方法でテストした時、不安緩解行動を改善する。

実施例21:

薬剤使用中止の不安アッセイ

習慣性物質で長期にわたって治療し、この治療を急に中止した後、マウスで起こる不安に薬剤が影響を及ぼす程度を測定することによって、習慣性物質からの施用中止によって起きる症状の改善を測定する生体内での方法を以下に記載する。

実験に使用されたことのない雄性のBKWマウス（25～30g）を、音、温度及び湿度を調節した居住区域で1群10頭で飼養した。飼料及び水を自由に摂取させた。午前6：00に点灯して午後6：00に消灯する、12時間明と12時間暗のサイクルでマウスを飼育した。全部の試験は、現場に到着してから少なくとも7日後に開始した。

不安のレベルを、Crawley and Goodwinの2要素探索モデルによって測定した（実施例14参照）。不安緩解は、明るい区域での探索活動における全般的増加として見られる。探索活動における増加は、増加した潜在期（最初にマウスが明るい区域に置かれた時、暗い部屋に移動する時間）、増加又は不変の歩行移動活動（横切ったグリッドラインの数）、排泄の増加数及び暗い区域で費やす時間の減少を反映する。

明るい区域での探索活動の増加は、エタノール（飲料水中に8.0%w/v）、ニコチン（0.1mg/kg、腹腔内投与、1日2回）又はコカイン（0.1mg/kg、腹腔内投与、1日2回）で14日間マウスを処置することによって誘導される。薬剤管理の開始の1、3、7及び14日後に、不安緩解を評価した。処置を突然中止し、その後の8、24及び48時間に明るい区域での探索活動を測定した。賦形薬又はテスト化合物を、薬物中止フェーズの間、腹腔内注射によって投与した。反応は、エタノール、コカイン又はニコチン治療の中止後の不安緩解行動における阻害の低下として表れる。

本発明の化合物は、この方法でテストした時、習慣性物質からの薬物使用中止によって起きる症状の改善を示す。

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年5月28日(1998. 5. 28)

【補正内容】

明細書

アリールピリミジン誘導体

本発明は、アリールピリミジン誘導体、及び製薬学的に許容しうるその塩及びそのN-オキシド(それらは選択的5-HT_{2B}-拮抗剤としての有用性を含む、有用な製薬学的特性を示している)に関する。本発明は、またその製剤及び病気の治療のためのそれらの用途にも向けられている。

セレトニン、すなわち混合及び複合の製薬学的特性を有する神経伝達物質は、1948年に初めて発見され、その結果重要な研究の主題になっている。また、5-ヒドロキシトリプタミンとも言われるセレトニンは、分離している5-HTレセプターで中枢的及び末梢的の両方で働く。現在では、セレトニンレセプターの14個のサブタイプが、認識され、7つのファミリー、5-HT₁から5-HT₇で記述されている。5-HT₂ファミリー中、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}及び5-HT_{2C}サブタイプの存在が知られている。これらのサブタイプは、一連の同族体を占め、リガンドの広い範囲のためのそれらの特異性での同一性を示している。5-HTレセプターの命名法及び分類法は、最近、Martin and Humphrey, *Neuropharm.*, 33, 261-273 (1994) and Hoyer et al., *Pharm. Rev.*, 46, 157-203 (1994) and Hoyer et al., *Pharm. Rev.*, 46, 157-203 (1994)に概説されている。

Mokroszらは、モデル、1-(2-ピリミジニル)ピペラジン誘導体類の5-HT_{1A}及び5-HT_{2A}レセプターへの親和性を決定した(Mokrosz, J.L., et al., *Pharmazie*, (1994), 49, 801-810)。

初め5-HT_{2F}又はセレトニン様レセプターと呼ばれた5-HT_{2B}レセプターは、ラットの単離された胃底部で最初に特徴づけられた[Glinschmidt et al. (1985), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 235, 696-708; Cohen and Wittenauer, (1987), *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 10, 176-181]。

初め5-HT_{1C}サブタイプと特徴づけられ[Pazos et al. (1984), *Eur. J. Pharmacol.*, 106, 539-546]、次いで5-HT₂レセプターファミリーに属すると認

識された[Pritchett et al. (1988), EMBO J., 7, 4135-4140] 5-HT_{2C}レセプターは、ヒトの脳中に広く分布している[Pazos et al. (1987),

Neuroscience, 21, 97-122]。現在の証拠は、不安（例えば、一般不安症、恐慌症及び妄想的強迫症）、アルコール症、他の薬物乱用への嗜癖、うつ病、片頭痛、睡眠障害、摂食障害（例えば、神経性食欲不振）及び持続勃起症の治療での

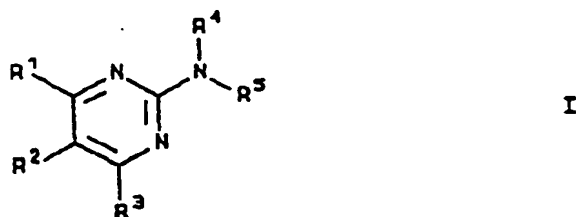
5-HT_{2C}レセプター拮抗剤の治療的役割を、強く支持している[Kennett(1993), Curr. Opin. Invest. Drugs, 2, 317-362]。5-HT_{2C}及び5-HT_{2B}レセプターでのリガンド相互作用の薬理学においての同一性のために、5-HT_{2C}レセプター拮抗剤のために提案されている治療目標は、また5-HT_{2B}レセプター拮抗剤のための目標でもある。特に、二三の臨床的観察は、片頭痛の予防での5-HT_{2B}レセプター拮抗剤の治療的役割、そこでは5-HTの血漿への移行が、片頭痛の促進要因であるかも知れないことを示唆している。更に、非-選択的5-HT_{2B}レセプター作用剤は、感受性のヒトで片頭痛発作を引き起こし、そして非-選択的5-HT_{2B}レセプター拮抗剤は、片頭痛の発症の予防に効果的である[Kalkman(1994), Life Sciences, 54, 641-644]。

したがって、選択的5-HT_{2B}レセプター拮抗剤は、効能、攻撃の速さ及び副作用のないことなどの積み重ねにより、明確な治療的利点を提供するだろうことは明瞭である。更に、そのような薬剤は、高血圧の治療に有用であることが期待される[Watts et al., J. pharm. Exp. Ther., 277, 1056-1059(1995)]。

数多くのアリール置換ピリミジン化合物は、化学及び特許文献に例示されている。例えば、Budesinsky et al., Collection Czechoslov. Chem. Commun., 26, 2865-2870(1961)は、抗菌剤化合物の製造に有用な中間体として、2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター-1-イル)-ピリミジンを開示している。これらの化合物の更なる例は、WO-A-8500603、WO-A-8500604、WO-A-8604583、WO-A-8907599、WO-A-8911279、US-A-3965101、DE-A-1921049、DE-A-3029871、DE-A-2750288、DE-A-4237768、WO-A-9632384、EP-A-0459830、DE-A-2255525及びEP-A-0114770に記載されている。更に、WO-A-9639400は、CRFレセプター拮抗剤であるピ

リミジン誘導体を開示している。他のピリミジン誘導体は、Mariella et al., J. Org. Chem., 25, 647-648(1960); Zagulyaeva et al., Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. Nauk, 4, 27-31(1990); Essawy et al., Egypt. J. Chem., 37(4), 423-31(1994); U. S. Patents Nos. 4,543,248, 4,619,933, 4,665,077, 5,002,951, 5,147,876 and 5,223,505, and European Patent Publication No. [EP]459830に記載されている。

本発明の一つの特徴は、式 (I)



(式中、

R^1 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、アルケニル、低級チオアルコキシ、ハロ、フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル低級アルキル、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、又は $-O(CH_2)_nR^9$ (ここで、 n は、1、2、又は3であり； R^6 及び R^7 は、独立して、水素又は低級アルキルであり； R^8 は、水素又は低級アルキルであり；そして R^9 は、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシである)であり；

R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ、又は低級フルオロアルキルであり；

R^3 は、場合により置換されたアリールであり；

R^4 は、水素、低級アルキル、場合により置換されたフェニル低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、アシル、又は $-(CH_2)_mNR^6R^7$ 、(ここで、 m は、1～6の整数であり； R^6 及び R^7 は、水素又は低級アルキルであり；そして R^{10} は、低級アルキルである)であり；そして

R^5 は、水素又は低級アルキルであるが；但し、

(i) R^3 が、ナフチル、インドール-1-イル、又は2, 3-ジヒドロインドール-1-イルあり、そして R^2 、 R^4 及び R^5 が、すべて水素であるときには、 R^1 は、メチルではなく；

(ii) R^3 が、フェニル又はナフチルであるときには、 R^1 は、 $-NR^6R^7$ ではなく；

(iii) R^3 が、フェニルであるときには、 R^2 は、低級アルコキシでなく、そして R^1 及び R^2 は、ハロではなく；

(iv) R^3 が、ナフチルでり、そして R^1 が水素であるときには、 R^2 は、メチルではなく；そして

(v) R^3 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルであるときには、 R^4 及び R^5 は、水素である) で表される化合物、並びに製薬学的に許容し得るその塩及びN-オキシドに関する。

別の特徴において、本発明は、製薬学的に許容し得る非-毒性担体の1種以上

との混合物中に、式(I)の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシドの治療的有効量を含む製薬学的配合物に関する。

更に別の特徴において、本発明は、5HT_{2B}拮抗剤での治療により軽減される病気状態を有する哺乳類を治療する方法であって、式(I)の化合物の治療的

m. p. 147. 9~148. 2°C；

2-アミノ-6-シクロブチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン、m. p. 147~148°C；

2-アミノ-6-シクロプロピル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン、m. p. 182. 8~184. 0°C；

2-アミノ-4-(ナフター-1-イル)-6-n-プロピルピリミジン、m. p. 119. 5~120. 5°C；

2-アミノ-6-イソプロピル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン、m. p. 124~126°C；

2-アミノ-5-フルオロ-6-メチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジ

ン、m. p. 155~157°C ;

2-アミノ-6-エチル-4-(ナフター-1-イル) ピリミジン塩酸塩、m. p. 157~160°C ;

2, 6-ジアミノ-4-(ナフター-1-イル) ピリミジン塩酸塩、m. p. > 290°C ;

2-アミノ-6-トリフルオロメチル-4-(ナフター-1-イル) ピリミジン、m. p. 152~154°C ;

2-アミノ-4-(ナフター-1-イル) -6-フェニルピリミジン塩酸塩、m. p. 232~236°C ;

2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル) -6-メチルピリミジン、m. p. 140. 6~141. 4°C ;

2-アミノ-4-(3-メトキシフェニル) -6-メチルピリミジン、m. p. 125. 8~129. 6°C ;

2-アミノ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル) ピリミジン、m. p. 198. 5~199. 6°C ;

2-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) -6-メチルピリミジン、m. p. 163. 8~165. 5°C ;

イル) -6-メチルピリミジン、m. p. 156~157°C ;

2-アミノ-6-クロロ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) ピリミジン塩酸塩、m. p. > 180°C (分解) ;

2, 6-ジアミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) ピリミジン2塩酸塩、m. p. 196~197°C ;

6-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -9H-プリン-2-イルアミン、m. p. 203. 5~204. 0°C ;

2-アミノ-4-(2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -6-メチルピリミジン、m. p. 141~144°C ;

2-アミノ-4-(6-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) -6-トリフルオロメチルピリミジン、m. p. 175. 6~177. 5°C ;

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6-エチルピリミジン、m.p. 141.4~142.1°C;

2-アミノ-6-メチル-4-(6-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)ピリミジン、m.p. 170.6~171.4°C;

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6-トリフルオロメチルピリミジン、m.p. 162~164°C;

2-アミノ-4-(6-フルオロ-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 154.9~155.6°C;

4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-2-(メチルアミノ)ピリミジン;

[2-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)ピリミジン-4-イル]メチルアミン;

2-アミノ-6-メチル-4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b]アゼピン-1-イル)ピリミジン、m.p. 182.6~184.2°C;

2-アミノ-4-(7, 8-ジヒドロ-6H-5-オキサ-9-ベンゾシクロヘプテン-9-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 189.9~192.0°C;

2-アミノ-4-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]オキサジン-4-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 177.7~178.5°C;

2-アミノ-4-(2-メチル-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 182.9~183.4°C;

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩、m.p. 261.5~262.3°C; 及び

2-アミノ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-2-イル)-6-メチルピリミジン、m.p. 142.2~143.3°C。

C. R^1 がクロロ、 R^2 が水素、 R^3 が4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である、式(I)の化合物の製造

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (2.66g, 20mmol) と2-アミ

ノー4, 6-ジクロロピリミジン (3.30g, 20mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) の10mlに溶解し、この溶液を24時間70~90℃に加熱した。DMFを減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルを加えて還流し、固形物4.0gを得た；この固形物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、塩化メチレンで溶出して、m. p. 167. 1~167. 5℃の2-アミノ-6-クロロ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) ピリミジン400mg ; m. p. 179℃ (分解) の2-アミノ-6-クロロ-4-(3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-イル) ピリミジンを得た。

D.

同様に、6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを、式(8)の他の化合物と適宜置き換え、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジンを、式(4)の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例3A又は3Cの方法に準じて、式(1)の他の化合物を製造した。

実施例4：

式(1)の化合物の別の製造

A. R^1 がN, N-ジエチルアミノ、 R^2 が水素、 R^3 が3, 4-ジヒドロ-2H-

加熱した。追加のグアニジンカーボナート0.070gを加え、更に2時間加熱を続けた。反応混合物に酢酸エチルを加え、加温して濾過し、酢酸エチル層を濃縮して固形物0.090gを得た。シリカゲルを担体としたフラッシュクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)の混合溶媒で溶出して、m. p. 242~243. 5℃の2-アミノ-4-(1H-インドール-4-イル)-6-メチルピリミジン0.029gを得た。

C.

同様に、上記の工程5Aにおいて、4-アセチルインドールを1-アセチルナフタレンと置き換え、工程Bにおいて、グアニジンカーボナートを1-アルギニンと置き換え、実施例5A及び5Bの方法に準じて、m. p. 264~266℃の2-アミノ-5-(6-メチル-4-ナフター-1-イル)ピリミジン-2-イルア

ミノ) ペンタン酸を製造した。

D.

同様に、工程 5 A において、4-アセチルインドールをエチル (1-ナフトイル) アセタートと置き換え、実施例 5 A 及び 5 B の方法に準じて、2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター-1-イル) ピリミジン塩酸塩を製造した。

E.

同様に、1-(1H-インドール-4-イル)-1, 3-ブタンジオンを、1-(3-クロロフェニル)-1, 3-ブタンジオンと置き換え、上記の実施例 5 B の方法に準じて、m. p. 131. 6~132. 3°C の 2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)-6-メチルピリミジンを製造した。

F. R¹がメチル、R²が水素、R³が2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イルであり、R⁴及びR⁵が水素である、式 (I) の化合物の製造

1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) エタノン 1. 2 g を酢酸エチル 20 ml に溶解し、水素化ナトリウム (0. 33 g、60% 鉱油分散剤) を加えた。反応混合物を一夜 80°C に加熱し、水を加えて反応を停止し、二酸化炭素で中和して 1-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル) ブタン-1, 3-ジオン 0. 37 g を油状生成物として得た。

6-tert-ブチル-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-(2-メトキシエチル) アミノピリミジン塩酸塩、m. p. 114. 5~117. 8°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-(ピリジン-4-イル) メチルアミノピリミジン、m. p. 149. 1~149. 5°C;

2-(2-アミノ) エチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン・フマル酸塩、m. p. 172. 4~172. 6°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル) メチルアミノピリミジン塩酸塩、m. p. 65~67°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2-フリル) メチルアミノ-6-イソプロピルピリミジン、m. p. 72. 7~73. 8°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-(2-ヒドロキシ) エチルアミ

ノ-6-イソプロピルピリミジン・マレイン酸塩、m. p. 101. 9~104. 1
°C;

4-(4-フルオロナフター-1-イル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)エ
チルアミノ-6-イソプロピルピリミジン臭化水素酸塩、m. p. 115. 3~11
6. 7°C;

2-(1, 3-ジヒドロキシプロパー-2-イル)アミノ-4-(4-フルオロ
ナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン・マレイン酸塩、m. p. 125
. 3~126. 6°C;

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-メトキシ)
エチルピリミジン・マレイン酸塩、m. p. 94~100°C; 及び

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-フェネチルピリミ
ジン・マレイン酸塩、m. p. 145~146°C。

C.

同様に、エチルアミンを、式: NHR^4R^5 の他のアミンと適宜置き換え、4-
(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-メチルスルホニル
ピリミジンを、式(18)の他の化合物と適宜置き換え、上記の実施例8Aの方

法に準じて、式(1)の他の化合物を製造した。

実施例9:

式(1)の化合物のN-オキシドの製造

A.

R^1 がメチル、 R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素で
ある式(1)の化合物のN-オキシドの製造

2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター-1-イル)ピリミジン0. 28gを
、0°Cでクロロホルム15mlに溶解し、この溶液に、m-クロロ過安息香酸0.
54gを5分間かけて少しずつ加えた。添加終了後、反応溶液を30分間40°C
に加熱した。反応溶液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、1M水酸化ナトリウム
水溶液、次いで水で洗浄した。クロロホルム層を乾燥(硫酸ナトリウム)して濃
縮した; 固体の残渣をエチルアルコール/ジエチルエーテルの混合溶媒から再結

晶して、m. p. 228. 7~229. 5℃の2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター1-イル)ピリミジン-1-N-オキシド0. 07gを得た。

B.

同様に、2-アミノ-6-メチル-6-(ナフター1-イル)ピリミジンを、式(I)の他の化合物と置き換え、上記の実施例9Aの方法に準じて、式(I)の以下のN-オキシドを製造した：

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-3-N-オキシド、m. p. 188~189℃；

2-アミノ-6-tert-ブチル-4-(4-フルオロナフター1-イル)ピリミジン-3-N-オキシド、m. p. 188. 6~190. 9℃；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-1-N-オキシド塩酸塩、m. p. 207~208℃；

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-1-N-オキシド、m. p. 153~155℃；

2-アセチルアミノ-4-(4-フルオロナフター1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-1-N-オキシド、

¹HNMR (200 MHz) τ : 1.39 (d, 6H), 2.5

1 (s, 3H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 3H), 8.10-8.23 (m, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H)；

及び

4-(4-フルオロナフター1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-2-メチルアミノ-1-N-オキシド、m. p. 181~182. 5℃。

C.

同様に、2-アミノ-6-メチル-4-(ナフター1-イル)ピリミジンを、式(I)の他の化合物と置き換え、上記の実施例9Aの方法に準じて、式(I)の他のN-オキシドを製造した。

実施例10：

R^1 がヒドロキシアシル又はアルケニルである式(I)の化合物の製造

A.

R^1 が1-ヒドロキシ-1-メチルエチル又はイソプロペニル、 R^2 が水素、 R^3 がナフター-1-イルであり、 R^4 及び R^5 が水素である、式(I)の化合物の製造

無水トリフルオロ酢酸(0.211ml、1.50mmol)を、塩化メチレン5mlに溶解した2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-3-N-オキシド(0.148g、0.498mmol)の溶液に室温で加え、室温で48時間攪拌した後、1N水酸化ナトリウム水溶液中に注加

した。有機層を分離して減圧下に濃縮し、分取用薄層クロマトグラフィーによって精製して、m.p. 181~184℃の2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリミジン(0.043g、29%)；及びm.p. 138-140℃の2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロペニルピリミジン(0.051g、36%)の混合物を得た。

B.

同様に、2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-3-N-オキシドを、式(I)の他の化合物のN-オキシドと置き換え、上記の実施例10Aの方法に準じて、 R^1 がヒドロキシアシル又はアルケニルである式(I)の他の化合物を製造した。

実施例11：

式(I)の他の化合物から式(I)の化合物の製造

A. R^4 がアセチルであり、 R^5 が水素である式(I)の化合物の製造

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン0.5gを無水酢酸10mlに溶解し、4-ジメチルアミノピリジン0.125gを加えた。反応混合物を室温で一夜攪拌し、次いで、75°~80℃で合計4時間加熱し、減圧下に濃縮乾固した。残渣を水と酢酸エチルとの間に分配し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することによって、ジアセ

チル化合物を油状物質として単離し、メタノール20mlに溶解した。この溶液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液2mlを加えて一夜攪拌した。溶媒を濃縮乾固することによって生成したモノアセチル誘導体を単離し、真空中で完全に乾燥した。残渣を沸騰ヘキサンに溶解し、少量の不溶性物質から傾瀉して分離し、結晶化させて、m. p. 115. 4~116. 7℃の2-アセチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンを得た。

B. R^4 がフェニルアミノカルボニルであり、 R^5 が水素である式(1)の化合物の製造

2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン288.3mgをベンゼン50mlに溶解し、フェニルイソシアナート119.1mgを加えた。反応混合物を48時間還流加熱し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル(8:2)の混合溶媒で溶出し、m. p. 117~178℃の4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピル-2-フェニルウレイドピリミジン49.1mgを得た。

実施例12:

この実施例は、式(1)の活性化合物、例えば2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンを含む経口投与用の代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

成分	1錠当りの量、mg
活性化合物	200
ラクトース、噴霧乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	2

上記の成分を混合し、硬質ゼラチンカプセルに封入した。

実施例1~10によって製造された化合物のような、式(1)の他の化合物は、この実施例の経口的に投与される製剤の製造において活性化合物として使用する

ることができる。

実施例 13 :

この実施例は、式 (I) の活性化合物、例えば 2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンを含む経口投与用の代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

成分	1錠当りの量、mg
活性化合物	400
コーンスターチ	50
ラクトース	145
ステアリン酸マグネシウム	5

上記の成分を十分に混合し、単一刻み目型錠剤に成形した。

実施例 1~10 によって製造された化合物のような、式 (I) の他の化合物は、この実施例の経口的に投与される製剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例 14 :

この実施例は、式 (I) の活性化合物、例えば 2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンを含む代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

以下の成分を有する経口用乳剤を製造した。

成分	
活性化合物	1. 0 g
フマル酸	0. 5 g
塩化ナトリウム	2. 0 g
メチルパラベン	0. 1 g
グラニュー糖	25. 5 g
ソルビトール (70%溶液)	12. 85 g
ビーガムK (Vanderbilt Co.)	1. 0 g
香料	0. 035 ml
着色料	0. 5 mg
蒸留水	適宜加えて100ml とする

実施例1～10によって製造された化合物のような、式(I)の他の化合物は、この実施例の経口的に投与される製剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例15:

この実施例は、式(I)の活性化合物、例えば2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンを含む経口投与用の代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

以下の成分を有し、4のpHに緩衝された注射剤を製造した。

成分	
活性化合物	0. 2 g
酢酸ナトリウム緩衝液 (0. 4M)	2. 0 ml
HCl (1N)	適宜加えて pH4 とする
水 (蒸留、滅菌)	適宜加えて 20 ml とする

実施例1～10によって製造された化合物のような、式(I)の他の化合物は、この実施例の注射剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例16:

この実施例は、式(I)の活性化合物、例えば2-アミノ-4-(4-フルオ

ロナフター１－イル）－６－イソプロピルピリミジンを含む局所使用の代表的な製薬学的製剤の製造を例示する。

成分	グラム
活性化合物	0. 2 ～ 1 0
スパン 6 0	2
トウイーン 6 0	2
鉱油	5
ペトロラタム	1 0
メチルパラベン	0. 1 5
プロピルパラベン	0. 1 5
BHA（ブチル化ヒドロキシアニソール）	0. 0 1 1
水	適宜加えて 1 0 0 とする

水を除いて上記の成分全部を混合し、攪拌しながら 6 0 °C に加熱した。次いで、激しく攪拌しながら十分な量の水を 6 0 °C で加えて、成分を懸濁させ、水を適宜加えて 1 0 0 g とした。

実施例 1 ～ 1 0 によって製造された化合物のような、式（I）の他の化合物は、この実施例の局所用製剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例 1 7 :

この実施例は、式（I）の活性化合物、例えば 2－アミノ－4－（4－フルオロナフター１－イル）－６－イソプロピルピリミジンを含む代表的な製薬学的製剤の製法を例示する。

以下の成分を有する、総量が 2. 5 グラムの坐剤を製造した。

成分	
活性化合物	5 0 0 mg
ワイテソル H－1 5 *	残余量

* : 飽和した植物脂肪酸のトリグリセリド ; Riches-Nelson, Inc., New York, N. Y. の製品)

実施例 1～10 によって製造された化合物のような、式 (I) の他の化合物は、この実施例の坐剤の製造において活性化合物として使用することができる。

実施例 18 :

クローン化ラット 5-HT_{2B} 受容体結合アッセイ

[³H] 5-HT で放射性標識したクローン化 5-HT_{2B} 受容体を利用した試験管内での結合アッセイを以下に記載する。

クローン化した 5-HT_{2B} 受容体を発現するマウス NIH 3T3 繊維芽細胞を、O₂/CO₂ (95/5%) 中、10% 胎児ウシ血清及び 250 µg/ml G418 を含む培地 (Dulbecco's Modified Eagle medium) で保存した。細胞を、リン酸緩衝生理食塩水 (カルシウム/マグネシウムを含まない) 中の 2mM EDTA を用いて採取し、遠心分離 (500 g) した。細胞ペレットは、ポリトロン P10 破砕器 (調節点 5、5 秒) を用いて均質化緩衝液 (トリス、50mM; Na₂EDTA、5mM) 中で均質にし、ホモジェネートを、SS34 ローターの付いた Sorvall/Dupont RC5C 遠心分離器 (30,000~48,000 g、15 分) を用いて 19,500 rpm で遠心分離した。ペレットを均質化緩衝液中で均質にし (調節点 5、5 秒)、ホモジェネートを遠心分離した (30,000~48,000 g、15 分)。このペレットを再懸濁緩衝液 (トリス、50mM; EDTA、5mM) 中で均質にし、ホモジェネートを遠心分離 (30,000~48,000 g、15 分) した。このペレットを少量の再懸濁緩衝液中で均質にして (調節点 5、5 秒) 約 1.5×10^8 cells/ml を得た。膜は 1ml の部分に分離し、-70°C で保存した。

膜を室温で解凍し、アッセイ緩衝液 (塩化カルシウム 2H₂O、4.5mM; トリス、50mM; 0.1% アスコルビン酸) で希釈した。特異的結合は、アッセイ管当たり 1.5×10^6 細胞との全結合の少なくとも 90% であった。膜を均質にし (調節点 5、5 秒)、次いで、ホモジェネートを、[³H] 5-HT (2×10^{-10} M)、テスト化合物 (1×10^{-10} - 1×10^{-4} M) 及びアッセイ緩衝液 (適宜加えて 500 µl とする) を含むアッセイ管に加えた。このアッセイ混合物を 40°C で 2 時間培養した後、Brandell 細胞収穫器を用いて、0.1% ポリエチレンイミンで予め処理したガラス繊維のフィルターマットで濾過した。アッセイ管

を

冷アッセイ緩衝液で洗い、吸引空気によってフィルター上で10秒間乾燥した。フィルター上に保持された放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。テストした各々の化合物について、結合の50%阻害を生じる濃度は、繰り返しの曲線あてはめ法を用いて決定した。

実施例18を続行し、この発明の化合物は、5-HT_{2B}受容体に親和性を有することが判った。

実施例19：

5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}受容体結合法

選択性を証明するために、5-HT_{2B}受容体への高い親和性を有するリガンドが、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}受容体で計数スクリーニングされた受容体結合法を以下に記載する。

5-HT_{2A}受容体を、ヒト皮質、クローンヒト5-HT_{2A}受容体を発現するCos-7細胞及びラット5-HT_{2A}受容体を発現するNIH-3T3細胞において、³H] ケタンセリンで標識した。競争結合試験のためには、リガンド濃度は約0.1nMであった。飽和結合試験のためには、放射性リガンド濃度は0.01nM~2.0nMの範囲であった。アッセイは、50mMトリスー塩酸、4mM塩化カルシウム、及び0.1%アスコルビン酸を含むアッセイ緩衝液（4℃でpH7.4）の0.5ml中で行なった。非特異的結合は10mMの無標識ケタンセリンで定義付けた。32℃での60分培養後、0.1%ポリエチレンイミンで処理したフィルターで膜を採取し、結合した放射能を測定した。

ヒト5-HT_{2B}受容体は、上記のようにCos-7細胞で標識した、但し、放射性リガンドは³H] 5-HTであり、アッセイ緩衝液は10mMパルギリン及び0.1%アスコルビン酸を含んでいた。競争結合試験のためには、放射性リガンド濃度は約0.4nMであったが、飽和結合試験のためには、³H] 5-HT濃度は0.05~8nMの範囲であった。非特異的結合は10mM 5-HTで定義付けた。4℃で120分培養した。

5-HT_{2C}受容体は、脈絡叢、ヒト5-HT_{2C}受容体を発現するCos-7細

胞及びラット5-HT_{2C}受容体を表現するNIH-3T3において標識した。放射性リガンドが[³H]メスレルギンであることを除いて、5-HT_{2A}受容体

について記載したのと同様に、アッセイを行なった。競争試験のためには放射性リガンド濃度は約0.2nMであったが、飽和結合試験のためには濃度は0.1~18nMであった。非特異的結合は、10μM無標識メスレルギンで定義付けた。

4パラメーター算定式及び繰り返し曲線あてはめ法を用いて、競争放射性リガンド結合データを分析し、IC₅₀及びヒル(Hill)曲線の評価を得た。次いで、飽和結合試験から決定したK_d値を、阻害の解離定数(K_i)を算定するのに使用した。

実施例19を続行し、この発明の化合物は、5-HT_{2B}受容体に親和性を有することが判った。

実施例20:

5-HT_{2B}受容体組織に基づいた機能性アッセイ

ラットの胃底部の縦走筋における5-HT受容体(推定上の5-HT_{2B})を特徴付ける生体外での機能性アッセイを以下に記載する。

ラットの胃底部を、Baxterら[Brit. J. Pharmacol., 112, 323-331(1994)]によって報告されたように調製した。縦走筋の条片を雄性のSprague Dawleyラットの胃底部から得た。粘膜を除去し、条片を酸化されたタイロード溶液中に1gの静止張力で懸垂した。温度を37℃に維持し、実験はパルギリン(100μM)の存在下に行なった。

拮抗作用をテストするため、5-HTに対する濃度-反応曲線を、推定上の拮抗剤の存在又は不存在下に作成した。拮抗剤の親和性を測定するのにShildプロットを作成した。作用薬をテストするためには、単離した組織条片に及ぼすテスト化合物単独の作用を定量化した。

本発明の化合物は、この方法でテストした時、5-HT_{2B}受容体で拮抗剤であることが判った。

実施例21:

不安緩解行動アッセイ

異常で明るく照明された環境に暴露された時、マウスの本来の不安に薬剤が影響を及ぼす程度を測定することによって不安緩解活性を測定する生体内での方法を以下に記載する。

実験に使用されたことのない雄性のC5B1/6Jマウス(18-20g)を、音、温度及び湿度を調節した居住区域で1群10頭で飼養した。飼料及び水を自由に摂取させた。午前6:00に点灯して午後6:00に消灯する、12時間明と12時間暗のサイクルでマウスを飼育した。全部の試験は、現場に到着してから少なくとも7日後に開始した。

探査における変化を見いだす自動装置はOmni-Tech Electronics Columbus Ohioから入手し、前記のKilfoilらが記載しているCrawley and Goodwin (1980) の装置に類似したものである。簡単に云えば、部屋はプレキシガラス製の箱(44×21×21cm)よりなり、黒色のプレキシガラス製の隔壁で二つの部屋に分けられている。二つの部屋を分ける隔壁は、マウスが容易に通過し得る13×5cmの開口部を有している。暗い部屋には明るい側面と白い床がある。部屋の上に置かれた蛍光灯(40watt)が唯一の照明である。Digiscan Animal Activity Monitor System RXYZCM16 (Omni-Tech Electronics社の製品)がテスト部屋内のマウスの探査活動を記録した。

試験の開始に先立ち、マウスを実験の環境に60分間順応させた。テスト化合物又は賦形薬の何れかをマウスに腹腔内注射(i.p.)した後、15分間の処置後の期間にマウスを収容ケージに戻した。次いで、マウスを明るい部屋の中心に入れて10分間モニターした。

不安緩解は、明るい区域での探査活動における全般的増加として見られる。探査活動における増加は、増加した潜在期(最初にマウスが明るい区域に置かれた時、暗い部屋に移動する時間)、連続往復活動における増加、増加又は不変の歩行移動活動(横切ったグリッドラインの数)、及び暗い区域で費やす時間の減少を反映する。

本発明の化合物は、この方法でテストした時、不安緩解行動を改善する。

実施例22:

薬剤使用中止の不安アッセイ

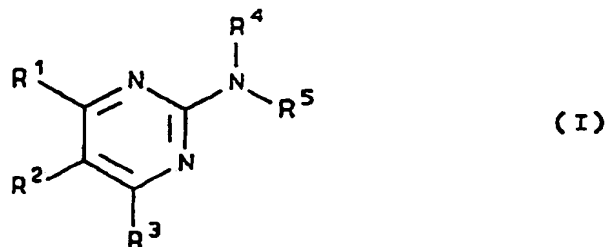
習慣性物質で長期にわたって治療し、この治療を急に中止した後、マウスで起こる不安に薬剤が影響を及ぼす程度を測定することによって、習慣性物質からの施用中止によって起きる症状の改善を測定する生体内での方法を以下に記載する。

実験に使用されたことのない雄性のBKWマウス（25～30g）を、音、温度及び湿度を調節した居住区域で1群10頭で飼養した。飼料及び水を自由に摂取させた。午前6：00に点灯して午後6：00に消灯する、12時間明と12時間暗のサイクルでマウスを飼育した。全部の試験は、現場に到着してから少なくとも7日後に開始した。

不安のレベルを、Crawley and Goodwinの2要素探索モデルによって測定した（実施例15参照）。不安緩解は、明るい区域での探索活動における全般的増加として見られる。探索活動における増加は、増加した潜在期（最初にマウスが明るい区域に置かれた時、暗い部屋に移動する時間）、増加又は不変の歩行移動活動（横切ったグリッドラインの数）、排泄の増加数及び暗い区域で費やす時間の減少を反映する。

明るい区域での探索活動の増加は、エタノール（飲料水中に8.0%w/v）、ニコチン（0.1mg/kg、腹腔内投与、1日2回）又はコカイン（0.1mg/kg、腹腔内投与、1日2回）で14日間マウスを処置することによって誘導される。薬剤管理の開始の1、3、7及び14日後に、不安緩解を評価した。処置を突然中止し、その後の8、24及び48時間に明るい区域での探索活動を測定した。賦形薬又はテスト化合物を、薬物中止フェーズの間、腹腔内注射によって投与した。反応は、エタノール、コカイン又はニコチン治療の中止後の不安緩解行動における阻害の低下として表れる。

本発明の化合物は、この方法でテストした時、習慣性物質からの薬物使用中止によって起きる症状の改善を示す。

1. 5-HT_{2B}レセプター拮抗剤であり、かつ、式(I)

(式中、

R¹は、水素、C₁–C₁₂アルキル、ヒドロキシ–C₁–C₁₂–アルキル、C₃–C₈–シクロアルキル、C₃–C₈–シクロアルキル–C₁–C₆–アルキル、C₂–C₁₂–アルケニル、C₁–C₆–チオアルコキシ、ハロ、フルオロ–C₁–C₁₂–アルキル、フェニル–C₁–C₆–アルキル（これらは、場合によりC₁–C₆–アルキル、C₁–C₆–アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁–C₆–フルオロアルキル、又はハロで置換されている）、–NR⁶R⁷、–CO₂R⁸、又は–O(CH₂)_nR⁹（ここで、nは、1、2、又は3であり；R⁶及びR⁷は、独立して、水素又はC₁–C₆–アルキルであり；R⁸は、水素又はC₁–C₆–アルキルであり；そしてR⁹は、水素、C₁–C₆–アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ–C₁–C₆–アルキル、C₂–C₆–アルケニル、又はC₁–C₆–アルコキシである）であり；

R²は、水素、C₁–C₆–アルキル、C₁–C₆–アルコキシ、ハロ、又はC₁–C₆–フルオロアルキルであり；

R³は、フェニル、チオフェン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、キノリン、イソキノリン、1, 2, 3, 4–テトラヒドロキノリン、インドール、2, 3–ジヒドロインドール、1H–ベンゾ[b]アゼピン、2, 3, 4, 5–テトラヒドロ–1H–ベンゾ[b]アゼピン、2H–ベンゾ[1, 4]オキサジン、3, 4–ジヒドロ–2H–ベンゾ[1, 4]オキサジン、1H, 3H–ベンゾ[d,e]イソクロメン、6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5–オキサ–9–ベンゾシクロヘプタン、2, 3–ジヒドロベンゾ–1, 4–ベンゾジオキサン（これらは、場合によりC₁–C₆–アルキル、C₁–C₆–アルコキシ、ヒドロキシ、

ニトロ、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、又はハロで置換されている）であり；

R^4 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、フェニル- C_1-C_6 -アルキル（これらは、場合により C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、又はハロで置換されている）、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 $C(O)-C_1-C_6$ -アルキル、又は $-(CH_2)_mNR^6R^7$ （ここで、 m は、1～6の整数であり；そして R^6 及び R^7 は、水素又は C_1-C_6 -アルキルである）であり；そして

R^5 は、水素又は C_1-C_6 -アルキルであるが；但し、

(i) R^3 が、ナフチル、インドール-1-イル、又は2, 3-ジヒドロインドール-1-イルであり、そして R^2 、 R^4 及び R^5 が、すべて水素であるときには、 R^1 は、メチルではなく；

(ii) R^3 が、フェニル又はナフチルであるときには、 R^1 は、 $-NR^6R^7$ ではなく；

(iii) R^3 が、フェニルであるときには、 R^2 は、 C_1-C_6 -アルコキシではなく、そして R^1 及び R^2 は、ハロではなく；

(iv) R^3 が、フェニルであり、そして R^1 が、Hであるときには、 R^1 は、メチルではなく、そして

(v) R^3 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルであるときには、 R^4 及び R^5 は、水素である）で示される化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

2. R^4 及び R^5 が、水素又は C_1-C_6 -アルキルである、請求項1記載の化合物。

3. R^1 が、 C_1-C_6 -アルキル、フルオロ- C_1-C_{12} -アルキル、又はヒドロキシ- C_1-C_{12} -アルキルであり、そして R^3 が、1-ナフチル（これは、場合により C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、又はハロで置換されている）である、請求項2記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

4. R^1 が、メチルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、2-メチルナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(2-メチルナ

フター-1-イル)-6-メチルピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

5. R^1 が、イソプロピルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

6. N-オキシドが、1-位にある、すなわち2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジン-1-N-オキシドである、請求項5記載の化合物。

7. R^1 が、1-フルオロ-1-メチルエチルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-ピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

8. R^1 が、1-ヒドロキシ-1-メチルエチルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-ピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

9. R^1 が、1-フルオロ-1-メチルエチルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、4, 6-ジフルオロナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(4, 6-ジフルオロナフター-1-イル)-6-(1-フルオロ-1-メチルエチル)-ピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

10. R^1 が、イソプロピルであり、 R^2 、及び R^4 が、水素であり、 R^5 が、メチルであり、そして R^3 が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち2-メチルアミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-イソプロピルピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

11. R^1 が、2-メチルプロピルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-6-(2-メチルプロピル)-ピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

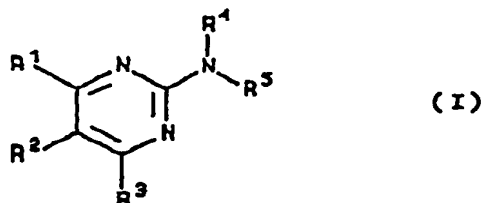
12. R^1 が、tert-ブチルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、4-フルオロナフター-1-イルである、すなわち2-アミノ-6-(tert-ブチル)-4-(4-フルオロナフター-1-イル)-ピリミジンである、請求項3記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

13. R^1 が、 C_1 - C_6 -低級アルキルであり、そして R^3 が、場合により置換されたインドールである、請求項2記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

14. R^1 が、メチルであり、 R^2 、 R^4 、及び R^5 が、水素であり、そして R^3 が、インドール-4-イルである、すなわち2-アミノ-4-(1H-インドール-4-イル)-6-メチルピリミジンである、請求項13記載の化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシド。

15. 製薬学的に許容し得る非-毒性担体の1種以上との混合物中に、請求項1~14のいずれか1項記載の化合物の治療的有効量を含む製薬学的配合物。

16. 式(I)



(式中、

R^1 は、水素、 C_1 - C_{12} アルキル、ヒドロキシ- C_1 - C_{12} -アルキル、 C_3 - C_8 -シクロアルキル、 C_3 - C_8 -シクロアルキル- C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_{12} -アルケニル、 C_1 - C_6 -チオアルコキシ、ハロ、フルオロ- C_1 - C_{12} -アルキル、フェニル- C_1 - C_6 -アルキル（これらは、場合により C_1 - C_6 -ア

ルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、又はハロで置換されている)、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^8$ 、又は $-O(CH_2)_nR^9$ (ここで、 n は、1、2、又は3であり； R^6 及び R^7 は、独立して、水素又は C_1-C_6 -アルキルであり； R^8 は、水素又は C_1-C_6 -アルキルであり；そして R^9 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、又は C_1-C_6 -アルコキシである) であり；

R^2 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ、又は C_1-C_6 -フルオロアルキルであり；

R^3 は、フェニル、チオフェン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、キノリン、イソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、インドール、2, 3-ジヒドロインドール、1H-ベンゾ [b] アゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン、2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、1H, 3H-ベンゾ [d e] イソクロメン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-オキサ-9-ベンゾシクロヘプタン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキサン (これらは、場合により C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、又はハロで置換されている) であり；

R^4 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、フェニル- C_1-C_6 -アルキル (これらは、場合により C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_1-C_6 -フルオロアルキル、及びハロで置換されている)、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 $C(O)-C_1-C_6$ -アルキル、又は $-(CH_2)_mNR^6R^7$ (ここで、 m は、1~6の整数であり；そして R^6 及び R^7 は、水素又は C_1-C_6 -アルキルである) であり；そして

R^5 は、水素又は C_1-C_6 -アルキルであるが；但し、

(i) R^3 が、ナフチル、インドール-1-イル、又は2, 3-ジヒドロインドール-1-イルであり、そして R^2 、 R^4 及び R^5 が、すべて水素であるときには、 R^1 は、メチルではなく；

(ii) R^3 が、フェニル又はナフチルであるときには、 R^1 は、 $-NR^6R^7$ では

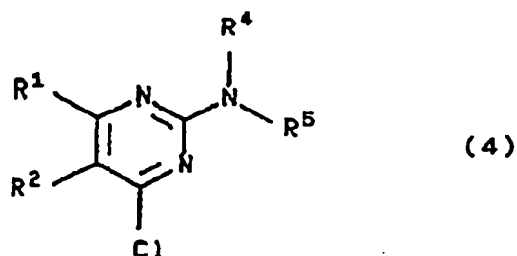
なく；

(iii) R^3 が、フェニルであるときには、 R^2 は、 C_1-C_6 -アルコキシではなく、そして R^1 及び R^2 は、ハロではなく；

(iv) R^3 が、フェニルであり、そして R^1 が、Hであるときには、 R^2 は、メチルではなく、そして

(v) R^3 が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルであるときには、 R^4 及び R^5 は、水素である) で示される化合物、又は製薬学的に許容し得るその塩若しくはN-オキシドを製造するための方法であって、

式(4)



の化合物を、式(5) $R^3B(OR^{11})_2$:

(上記式中、

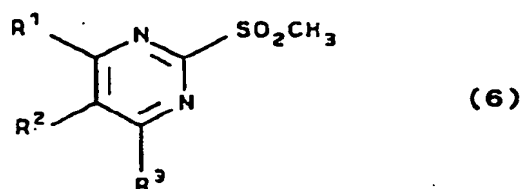
R^1 、 R^2 は及び R^3 は、式(1)と同義であり、

R^4 及び R^5 は、水素又は C_1-C_6 -アルキルであり、そして

R^{11} は、H又はメチルである) のホウ酸誘導体と反応させることを特徴とする方法。

17. 式(1)の化合物を製造するための方法であって、

式(6)



(式中、

の化合物を、式 NHR^4R^5 の第二級アミンと反応させることにより、式(1)

(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、式(1)と同義である)の化合物を得ることを特徴とする方法。

18. 式(1)の化合物を、更に酸化剤と反応させて、式(1)の化合物のN-オキシドを得ることを特徴とする、請求項16又は17記載の方法。

19. 式(1)の化合物を、更に強酸と反応させて、式(1)の化合物の製薬学的に許容し得る塩を得ることを特徴とする、請求項16又は17記載の方法。

20. R^1 が、アルキルである式(1)の化合物のN-オキシドを、更にカルボン酸無水物と反応させて、 R^1 が、ヒドロキシアルキル又はアルケニルである式(1)の化合物を得、そして場合により、続いて式(1)の化合物を強酸と反応させて、式(1)の化合物の製薬学的に許容し得る塩を得ることを特徴とする、請求項18記載の方法。

21. 治療剤としての、請求項1～14のいずれか1項記載の化合物。

22. 一般不安症、恐慌症及び妄想的強迫症、アルコール症、うつ病、片頭痛、高血圧、睡眠障害、神経性食欲不振並びに持続勃起症の群から選択される病気状態の治療薬の製造のための、請求項1～14のいずれか1項記載の化合物の用途。

23. 5HT_{2B}拮抗剤での治療により軽減される病気状態を有する哺乳類を治療する方法であって、

請求項1～14のいずれか1項記載化合物の治療的有効量を、その必要により哺乳類へ投与することを特徴とする方法。

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/02454

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D239/42 C07D239/46 C07D491/04 C07D493/04 C07D495/04 A61K31/595		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
X	PHARMAZIE, vol. 49, no. 11, 1994, pages 801-6, XP002037178 J. L. MOKROSZ ET AL.: "Structure-activity relationship studies of CNS agents. Part 14: Structural requirements for the 5-HT1A and 5-HT2A receptor selectivity of simple 1-(2-pyrimidinyl)piperazine derivatives" see page 802, right-hand column, compounds 28-30; page 803, table 2; page 804, table 3	1,2,18
X	EP 0 210 044 A (PFIZER INC.) 28 January 1987 see claims 1-4,11; example 21 --- -/--	1,2,18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu- ments, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 August 1997	Date of mailing of the international search report 21.08.97	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5012, Patenkade 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 631 qpo nl, Fax (+31-70) 340-2016	Authorized officer Hass, C	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 97/02454

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 85 08603 A (STERLING DRUG INC.) 14 February 1985 see page 9, line 26 - page 10, line 7 ---	1,2
X	WO 85 08604 A (STERLING DRUG INC.) 14 February 1985 see page 11, line 24 - page 12, line 9 ---	1,2
X	WO 86 04583 A (THE UPJOHN CO.) 14 August 1986 see page 19, line 15 - page 20, line 35 ---	1,2
X	WO 89 07599 A (GEORGIA STATE UNIVERSITY FOUNDATION, INC.) 24 August 1989 see page 25, formula below line 4 see claim 24 ---	1
X	WO 89 11279 A (GEORGIA STATE UNIVERSITY FOUNDATION, INC.) 30 November 1989 see page 23, table VI ---	1
X	US 3 965 101 A (H. L. YALE ET AL.) 22 June 1976 see column 11, example no. 5, starting compound; column 13, example no. 9, starting compound ---	1,2
X	EP 0 521 471 A (SHIONOGI SEIYAKU K. K.) 7 January 1993 see page 9, compound 4 ---	1
X	DE 19 21 049 A (SANDOZ AG) 6 November 1969 see example 2 ---	1
X	DE 30 29 871 A (G. D. SEARLE & CO.) 26 February 1981 see page 8, formula; page 13, formula ---	1,2
X	DE 27 50 288 A (DR. K. THOMAE GMBH) 17 May 1979 see page 21, starting material for compound p ---	1,2
X	DE 42 37 768 A (CIBA-GEIGY AG) 13 May 1993 see page 9, line 20 - line 45 ---	1,2
P,X	WO 96 32384 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 17 October 1996 see pages 53-57, compounds 1-20; pages 58-60, compounds 24-32; pages 61-64, compounds 34-44 ---	1,2
P,X	WO 96 39400 A (NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC.) 12 December 1996 see claim 2 ---	2
-/--		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 97/02454

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 25, 1960, pages 647-8, XP002037179 R. P. MARIELLA ET AL.: "Preparation of Various Substituted Pyrimidines" cited in the application see tables 1,11 ---	1,2
X	EGYPTIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 37, no. 4, 1994, pages 423-31, XP002037180 S. A. ESSAWY ET AL.: "Synthesis and Reactions of 2-Amino-4-Aryl-6-(2'-Methoxynaphthyl) Pyrimidines" cited in the application see page 430, formula (I) ---	1,2
A	EP 0 459 830 A (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) 4 December 1991 cited in the application see claims 1-8 ---	1,2,15, 18,19
A	DE 22 55 525 A (BASF AG) 22 May 1974 see page 19, line 6, compound 2,4-diamino-6-phenyl-pyrimidine ---	1
A	COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 26, 1961, pages 2865-70, XP002037181 Z. BUDESINSKY ET AL.: "Über die Darstellung von 2-Sulfanilamido- 4-methylpyrimidinen mit einem heterocyclischen Substituenten in 6-Stellung" cited in the application see page 2865, compounds 11a - 11e ---	1,2
A	EP 0 114 770 A (SANOFI, S. A.) 1 August 1984 see page 14 ---	1
A	IZV. SIB. OTD. AKAD. NAUK SSSR, SER. KHIM. NAUK, vol. 4, 1990, pages 27-31, XP002037182 O. A. ZAGULAYEVA ET AL.: "Synthesis of methoxyalkylsubstituted 2-aminopyrimidines from gamma-methoxyalkynylketones" cited in the application see page 27, compounds of formula II ---	1,2

	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 97/02454

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	US 5 147 876 A (A. MIZUCHI ET AL.) 15 September 1992 cited in the application see claims 1,5 ---	1.15
A	PHARMACOLOGICAL REVIEWS, vol. 46, no. 2, 1994, pages 157-203, XP000502868 D. HOYER ET AL.: "VII. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin)" cited in the application see pages 176-177, chapter C ---	
A	NEUROPHARMACOLOGY, vol. 33, no. 3/4, 1994, pages 261-73, XP002037183 G. R. MARTIN ET AL.: "Classification Review. Receptors for 5-Hydroxytryptamine: Current Perspectives on Classification and Nomenclature" cited in the application see page 265, right-hand column, paragraph "5-HT2B receptors" -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 97/02454

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(b) for the following reasons:

1. ☒ **Claims Nos.:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claim(s) 21
is(are) directed to a method of treatment of the human/animal
body, the search has been carried out and based on the alleged
effects of the compound/composition.
2. ☐ **Claims Nos.:**
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6A(4).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/02454

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 210044 A	28-01-87	US 4711888 A	08-12-87
		AU 569194 B	21-01-88
		AU 6044786 A	30-04-87
		CA 1265519 A	06-02-90
		CN 1006792 B	14-02-90
		EG 18181 A	30-09-92
		IE 63404 B	19-04-95
		JP 6047579 B	22-06-94
		JP 62026276 A	04-02-87
		NO 173442 C	15-12-93
		SU 1574171 A	23-06-90
WO 8500603 A	14-02-85	US 4504482 A	12-03-85
		AU 3154184 A	04-03-85
		EP 0150205 A	07-08-85
		JP 60502003 T	21-11-85
WO 8500604 A	14-02-85	US 4512993 A	23-04-85
		AU 561765 B	14-05-87
		AU 3153084 A	04-03-85
		EP 0150205 A	07-08-85
		JP 60501952 T	14-11-85
WO 8604583 A	14-08-86	EP 0210228 A	04-02-87
		JP 62501632 T	02-07-87
		US 4795812 A	03-01-89
WO 8907599 A	24-08-89	US 4929726 A	29-05-90
		AU 3192389 A	06-09-89
		US 4963676 A	16-10-90
		US 5304647 A	19-04-94
WO 8911279 A	30-11-89	AU 3752589 A	12-12-89
US 3965101 A	22-06-76	US 3886158 A	27-05-75
		CA 1051427 A	27-03-79
		DE 2435383 A	13-02-75
		FR 2238492 A	21-02-75
		GB 1476124 A	10-06-77
		JP 50041893 A	16-04-75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/02454

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 521471 A	07-01-93	CA 2072945 A	02-01-93
		JP 5178841 A	20-07-93
		KR 9605951 B	06-05-96
		US 5260440 A	09-11-93
DE 1921049 A	06-11-69	AT 304554 A	15-12-72
		AT 304556 A	15-12-72
		BE 732249 A	28-10-69
		CH 507244 A	15-05-71
		CH 507959 A	31-05-71
		FR 2007556 A	09-01-70
		GB 1252953 A	10-11-71
		NL 6906566 A	31-10-69
		US 3535330 A	20-10-70
DE 3029871 A	26-02-81	AU 531507 B	25-08-83
		AU 6115380 A	12-02-81
		CA 1137084 A	07-12-82
		CA 1246063 A	06-12-88
		CA 1246064 A	06-12-88
		CH 645898 A	31-10-84
		FR 2463143 A	20-02-81
		GB 2056449 A	18-03-81
		JP 1584114 C	22-10-90
		JP 2009592 B	02-03-90
		JP 56032479 A	01-04-81
		US 4405780 A	20-09-83
DE 2750288 A	17-05-79	AT 361623 B	25-03-81
		AU 4144878 A	17-05-79
		CA 1107726 A	25-08-81
		EP 0001981 A	30-05-79
		JP 54076588 A	19-06-79
		US 4256738 A	17-03-81
DE 4237768 A	13-05-93	NONE	
WO 9632384 A	17-10-96	AU 5289296 A	30-10-96
		CA 2190973 A	17-10-96
		EP 0767170 A	09-04-97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/02454

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD 9632384 A		NO 965334 A	12-02-97
WD 9639400 A	12-12-96	AU 5990496 A	24-12-96
EP 459830 A	04-12-91	AU 646669 B	03-03-94
		AU 7809891 A	05-12-91
		CA 2043671 A	02-12-91
		HU 209576 B	29-08-94
		JP 5320142 A	03-12-93
DE 2255525 A	22-05-74	AU 6228173 A	08-05-75
		BE 807257 A	13-05-74
		CH 585779 A	15-03-77
		FR 2206357 A	07-06-74
		GB 1440663 A	23-06-76
		JP 50800017 A	06-01-75
		US 4113720 A	12-09-78
EP 114770 A	01-08-84	FR 2539741 A	27-07-84
		AU 563160 B	02-07-87
		AU 2323684 A	26-07-84
		CA 1217490 A	03-02-87
		CS 8400424 A	15-08-85
		EG 16212 A	30-06-89
		JP 59137469 A	07-08-84
		OA 7638 A	23-05-85
		SU 1342415 A	30-09-87
		US 4624952 A	25-11-86
US 5147876 A	15-09-92	JP 2221275 A	04-09-90
		AT 136542 T	15-04-96
		AU 629595 B	08-10-92
		AU 4732989 A	05-07-90
		CA 2006944 A	29-06-90
		DE 68926232 D	15-05-96
		DE 68926232 T	17-10-96
		EP 0379806 A	01-08-90
		EP 0612746 A	31-08-94
		HU 210001 B	30-01-95
		US 5264435 A	23-11-93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/02454

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5147876 A		CN 1045390 A	19-09-90
		CN 1090846 A	17-08-94
		HU 209594 B	29-08-94
		HU 209574 B	29-08-94
		JP 3014568 A	23-01-91

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-コード (参考)
A 6 1 P	1/14	A 6 1 P	1/14
	9/12		9/12
	15/00		15/00
	25/06		25/06
	25/20		25/20
	25/22		25/22
	25/24		25/24
	25/32		25/32
C O 7 D	401/04	C O 7 D	401/04
	401/12		401/12
	403/04		403/04
	413/04		413/04
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), AU, BR, CA, C N, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, TR, YU		
(72) 発明者	グリーンハウス, ロバート アメリカ合衆国、カリフォルニア 94560, ニューアーク、アルビュー・ドライブ 7173		
(72) 発明者	ハイメーフィゲロア, ソール アメリカ合衆国、カリフォルニア 94555, フリーモント、ノウルソン・テラス 4907		
(72) 発明者	リユー, ヤンツォウ アメリカ合衆国、カリフォルニア 95051, サンタークララ、モーリシア・アベニュー 3154		
(72) 発明者	ミラー, オーブリー・カーン アメリカ合衆国、カリフォルニア 94019, ハーフ・ムーン・ベイ、サイブリス・アベ ニュー 448		
(72) 発明者	ブットマン, デービッド・ジョージ アメリカ合衆国、カリフォルニア 95070, サラトガ、マクファーランド・アベニュー 18693		
(72) 発明者	ワインハート, クラウス・カート アメリカ合衆国、カリフォルニア 94303, パロ・アルト、コロラド・アベニュー 1042		
(72) 発明者	ツァオ, シューハイ アメリカ合衆国、カリフォルニア 94086, サニーベイル、オシトス・アベニュー 426		